

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3175940号

(P3175940)

(45) 発行日 平成13年6月11日(2001.6.11)

(24) 登録日 平成13年4月6日(2001.4.6)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	
A 6 1 K 49/00		A 6 1 K 49/00	C
C 0 7 B 61/02		C 0 7 B 61/02	
C 0 7 D 493/04	1 0 1	C 0 7 D 493/04	1 0 1 A
495/04	1 0 1	495/04	1 0 1
497/04		497/04	

請求項の数12(全 74 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-503969	(73) 特許権者	999999999 ニコムド イノベーション アーバー スウェーデン マルメ エス-20512 バー アルビン ハンソンズ ヴェーク 41 イデオン マルメ
(86) (22) 出願日	平成3年2月12日(1991.2.12)	(72) 発明者	イエルゲンセン, ミッケル デンマーク グロストループ ディーケ —2600 エヴァス アレ 19
(65) 公表番号	特表平5-506428	(72) 発明者	リセ, フローデ ノルウェー オスロ 3 エヌ-0361 キルケファイエン 104 アー リセー ロッテ グンデルセン内
(43) 公表日	平成5年9月22日(1993.9.22)	(74) 代理人	999999999 弁理士 鈴木 俊一郎
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 1 / 0 0 2 8 5		
(87) 国際公開番号	W O 9 1 / 1 2 0 2 4		
(87) 国際公開日	平成3年8月22日(1991.8.22)		
審査請求日	平成9年12月25日(1997.12.25)		
(31) 優先権主張番号	9 0 0 3 1 0 5 . 5		
(32) 優先日	平成2年2月12日(1990.2.12)		
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		
(31) 優先権主張番号	9 0 1 2 3 0 0 . 1		
(32) 優先日	平成2年6月1日(1990.6.1)		
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 トリアリールメチルラジカルおよび磁気共鳴造影法における不活性炭素フリーラジカルの用途

1

(57) 【特許請求の範囲】

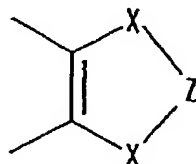
【請求項1】一般式I a:

$\cdot C(Ar^{12})_3$

(I a)

(式I a中、各基 Ar^{12} は同一でも異なってもよく、6員の炭素環または窒素含有複素環を示し、少なくとも1つの基 Ar^{12} が基 Ar^1 であり、

各基 Ar^1 は式



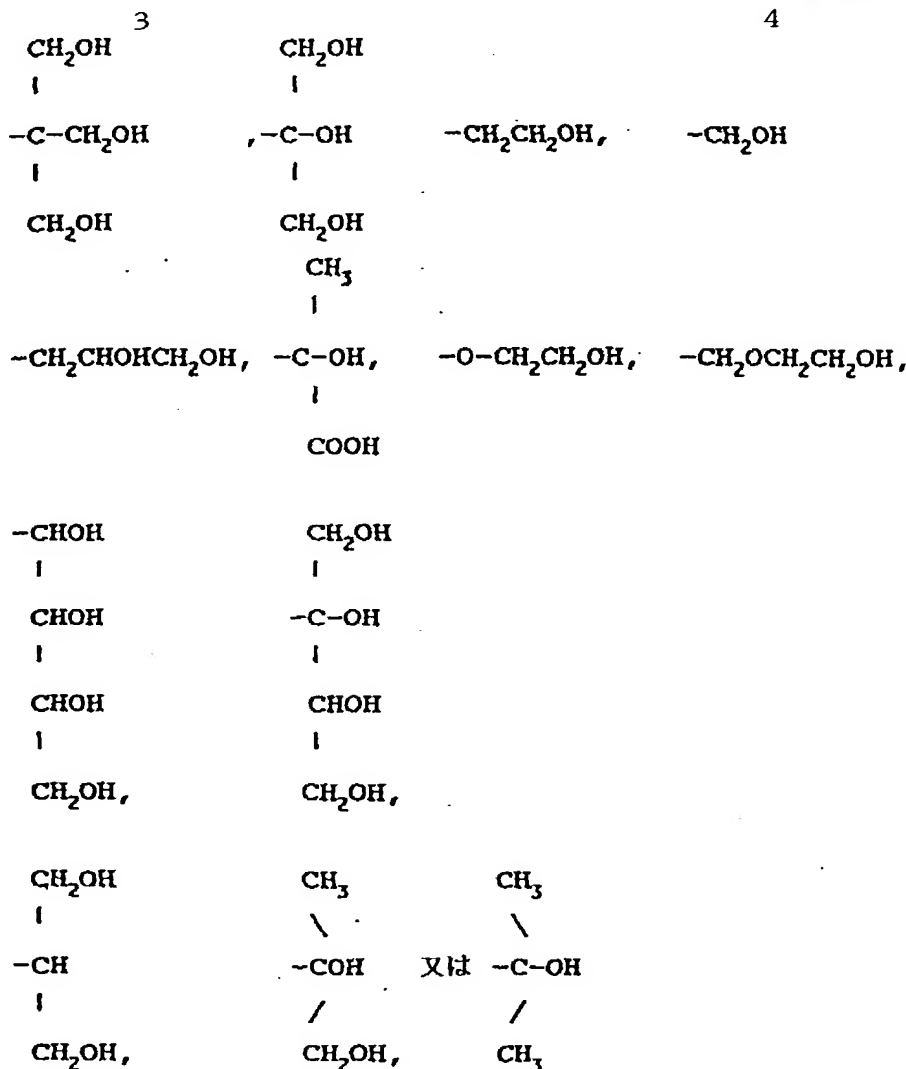
2

の2個の縮合基を有する6員環を示し、この環は所望により、空いたオルト炭素またはパラ炭素が R^1 で置換されており、

R^1 は、式-M、-XM、-X Ar^2 または- Ar^2 の基を示し、各X基は、同一でも異なってもよく、酸素原子、硫黄原子、NH基または CH_2 基であり、

Ar^2 は、所望により基Mで置換された5~10員の芳香族環を示し、

Mは、式 $C(H)_{3-n}(CH_2OH)_n$ 、 R^9 、 COR^9 、 SR^9 、 SOR^9 、 SO_2R^9 、 $CON(R^9)_2$ 、 NR^9_2 、 NHR^9 および $CONHR^9$ の基を表し、ここで R^9 は、



および式SR¹²の基を表し、R¹²は、CH₂COOR¹³、CH(COOR¹³)₂、CH₂CONHR⁹、CH₂CONR⁹₂、CR⁵(COOR¹³)₂、CH(CN)CO₂R¹³、(CH₂)_nSO₃M¹、(CH₂)_nCOR¹、CH(COR⁹)CH₂COOR⁹、CH(R⁵)COR⁹の基であり、R¹³は、水素原子、アルキル基、または基M¹もしくはR⁹であり、nは1~3の整数であり、M¹は生理的に許容できるカチオン、または式X'C((CH₂)_nCOOR¹³)₂R¹⁴、X'C((CH₂)_nCOOR¹³)₃、X'C((CH₂)_nCOOR¹³)R¹⁴₂の基であり、ここでR¹³は上記で定義されたとおりであり、nは1~3の整数であり、X'は酸素または硫黄原子であり、R¹⁴は先に定義したR⁹であり、あるいはR¹は、
 -S-(CH₂CH₂O)_{n'}R¹⁹、ここでn'は0、1もしくは2であり、R¹⁹は水素原子もしくはC₁₋₄アルキル基であり、
 -S-(CH₂)_{n'}-CO-R²³、ここでR²³は、C₁₋₄アルキル基(例えば、メチル、エチルもしくはn-ブチル基)、NR²¹₂またはOR²¹であり、R²¹は、C₁₋₄アルキル基であり、

* -COR²²、ここでR²²は、水素原子、ヒドロキシル、R²³またはCOOR²¹であり、
 -CH₂O[CH₂CH₂O]_{n'}Cl₃
 -CH₂OCOR²¹

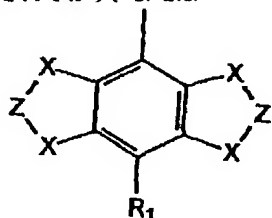


ここでXは酸素または硫黄であり、
 あるいは異なるAr¹基のR¹基は、一緒になって橋状の酸素原子、硫黄原子、基NR⁵またはCR⁵₂を示してもよく、R⁵は水素原子、または場合によってヒドロキシル化され、場合によってアミノ化され、場合によってアルコキシ化され、場合によってカルボキシ化されたアルキル、オキソアルキル、アルケニルまたはアルカリール基を示し、
 Zは、酸素原子、硫黄原子、基NR⁵、CR⁷₂またはSiR⁷₂を示し、
 各R⁷は同一でも異なってもよく、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアリル基、カルボキシ基、アルコキシ

* 50 カルボニル基またはカルバモイル基を示し、または、

5

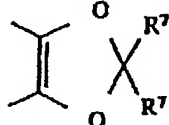
2個のR⁷基はそれらが結合している原子と一緒にあって、カルボニル基を示すか、あるいは5～8員のシクロアルキリデン基、モノーまたはジオーキサシクロアルキリデン基、モノーまたはジエーザシクロアルキリデン基、またはモノーまたはジエーチアシクロアルキリデン基を示し、これらの基において、環に結合している炭素は所望により珪素原子で交換されており、または



(ここでXおよびZは前記に定義されたとおり、R¹は水素原子または前記に定義されたとおり)である請求の範囲第1項に記載の式I aの化合物。

【請求項3】各基Ar¹²が、基Ar¹である請求の範囲第1項に記載の式I aの化合物。

【請求項4】各基Ar¹が、式



(式中、各R⁷は同一でも異なってもよく、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基またはカルバモイル基を示し、または、

2個のR⁷基はそれらが結合している原子と一緒にあって、カルボニル基を示すか、あるいは5～8員のシクロアルキリデン基、モノーまたはジオーキサシクロアルキリデン基、モノーまたはジエーザシクロアルキリデン基、またはモノーまたはジエーチアシクロアルキリデン基を示し、これらの基において、環に結合している炭素は、所望により珪素原子で交換されており、またはR⁷は、水素原子以外の基であるときには、所望によりR⁶により置換されており、R⁶は、水素原子、ヒドロキシ基、所望によりアルコキシ化されもしくは所望によりヒドロキシ化されたアシルオキシ基またはアルキル基、または上記に定義したとおりのM基である)で表される、2個の縮合基を有する請求の範囲第1項に記載の式I aの化合物。

【請求項5】次式：



(式I a中、各基Ar¹²は同一でも異なってもよく、6員の炭素環または窒素含有複素環を示し、少なくとも1個の基Ar¹²は、請求の範囲第1項で定義された基Ar¹である)で表される生理学的に許容されるラジカル化合物を、薬学的に許容される担体または賦形剤とともに含

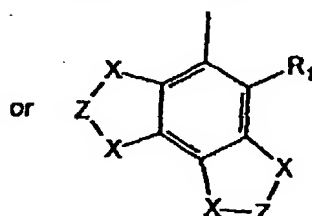
※50

6

*R⁷は、水素原子以外の基であるときは、水素原子、ヒドロキシ基、所望によりアルコキシ化されもしくは所望によりヒドロキシ化されたアシルオキシ基またはアルキル基、またはM基により所望により置換されている)

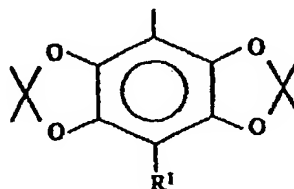
で表されるラジカル化合物またはその塩。

【請求項2】1個以上のAr¹基が、式



※む、磁気共鳴造影コントラスト増強組成物。

【請求項6】式・C(Ar¹)₃で表され、各基Ar¹が、次式



20

(式中、各R¹は基MまたはXMであり、ここでMは請求項1で定義される基であり、Xは酸素、硫黄、NHまたはCH₂である)である化合物。

【請求項7】サンプルに、請求の範囲第6項記載の化合物を、磁気共鳴信号増強量導入することと特徴とする、サンプルの電子スピン共鳴増強された磁気共鳴イメージを形成する方法。

【請求項8】請求の範囲第6項記載の生理学的に許容される化合物を、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤とともに含む、磁気共鳴造影コントラスト増強組成物。

【請求項9】各基Ar¹²は同一でも異なってもよく、6員の炭素環を表す請求の範囲第1項に記載の式I aのラジカル化合物。

【請求項10】式：(Ar¹²)₃Cl_v

(式中、Ar¹²は請求の範囲第1項に定義されたとおりであり、Lvは、OH、Hal、H、COOH、CO・O・O・CO・C(Ar¹²)₃であり、ここでHalはハロゲンである)

で表される化合物を、ラジカル生成反応に付すことを特徴とする、請求の範囲第1項記載のラジカル化合物の製造方法。

【請求項11】不活性トリアリールメチルラジカルからなる、電子スピン共鳴増強磁気共鳴造影法において使用するためのコントラスト剤。

【請求項12】前記トリアリールメチルラジカルが、請求の範囲第1項～第4項、第6項および第9項の何れかに記載のラジカル化合物である、請求の範囲第11項記載

のコントラスト剤。

【発明の詳細な説明】

本発明は、磁気共鳴造影法(MRI)における画像増強剤としての安定なフリーラジカル、特に不活性炭素ラジカルの用途、並びにこのようなラジカルを含有するコントラスト媒体およびMRIコントラスト媒体の製造におけるこのようなラジカルおよびそれらの非ラジカル前駆物質の用途に関する。

MRIは、侵入性ではなく且つ検査中の患者を潜在的に有害な放射線、例えば通常のラジオグラフィーのX線で照射することを伴わないので、医師に特に注目されるようになってきた診断技術である。

しかしながら、この技術には、特にMRI装置の製造および操作の費用、許容可能な空間的分解能の画像を得るのに比較的長い走査時間が必要であること、および例えば組織異常を画像で明らかに示させるために、同じであるか近似的な画像形成パラメーターを有する組織空間の磁気共鳴(MR)画像においてコントラストを得るという問題を含めて、いくつかの重大な欠点がある。

MRI装置の製造および操作の費用は、許容可能な空間的分解能の画像を許容可能な時間で得るために、装置中の一次磁石が発生しなければならない磁場の強度と密接に関連している。

MR画像は、磁場に置かれ、且つ検体、例えば人体または動物体中の選ばれた非零スピン核(一般に液体中の水プロトンである「画像形成核」)中のMR遷移を励起するように選ばれた周波数(典型的にはラジオ周波数(RF))の放射線のパルスで照射された検体から検出されるMR信号を操作することによって得られる。

誘起MR信号の振幅は、検体に応じた磁場の強度、検体の温度、検体内の画像形成核の密度、画像形成核の同位体性状および化学的環境、画像形成核に応じた磁場中の局所的不均一性などの各種の因子に依存する。

従って、例えばMR信号振幅を増大することにより、または異なる組織空間のMR信号振幅の差を増大することにより、MR画質を高めるための多くの技術が提案されている。

問題の組織の画像形成パラメーター(核密度、 T_1 および T_2)は変更することができ、検査中の患者に磁気応答物質を投与することによってこの変更を行うための多くの提案がなされている(例えば、欧州特許公開第71564号明細書(Schering)、欧州特許公開第133674号明細書(Schering)および国際特許公開第85/04330号明細書(Jacobsen)参照)。一般にMRIコントラスト剤と称されるこのような物質が常磁性である場合には、この物質は、それが投与されるかまたは集中する体のゾーン中で水プロトンの T_1 の有意な減少を生じさせ、そして物質が強磁性または超強磁性である場合には(例えばJacobsenによって示唆されたように)、この物質は水プロトンの T_2 の有意な減少を生じさせる。いずれの場合にも、結果

として、このようなゾーンのMR画像の増加した(正または負の)コントラストが生じる。

通常のMRIにおいてこのようなコントラスト剤によって達成できるコントラスト増大は、比較的限定されており、一般に、画像獲得期間または一次磁石の磁場強度の減少を可能にするようなものではない。

画像形成すべき検体中に存在する常磁性種におけるカップル化ESR遷移を励起することによって、画像形成核の基底スピン状態と励起スピン状態との間の分布差(Population difference)を増幅する、動的核分極またはオーバーハウザー効果として知られているスピン遷移カップリング現象を利用することは、Hafslund Nycomed Innovation ABによって国際特許公開第88/10419号明細書に記載されている。

検体のMR画像を発生させるためのこの新しい技術(以下、電子スピン共鳴増大磁気共鳴映像(ESREMRI)またはオーバーハウザーMRIと呼ばれる)は、検体中の選ばれた核において核スピン遷移を励起するように選ばれた周波数の第一放射線(一般にラジオ周波数またはその付近の放射線、以下便宜上、RF放射線と称する)で検体を照射し、また、選ばれた核の少なくとも若干のために核スピン遷移にカップリングした電子スピン遷移を励起するように選ばれた周波数の第二放射線(一般にマイクロ波周波数またはその付近の放射線、以下便宜上、MWまたはUHF放射線と称する)で検体を照射することからなり、MR画像は、検体から放出されて得られた増幅MR信号(フリー誘起減衰信号)から発生される。

画像核のNMR遷移とカップリングするESR遷移を有する常磁性物質は、画像形成検体内に自然に存在していてもよく、またはより通常はESREMRIコントラスト剤として投与してもよい。

国際特許公開第88/10419号明細書には、各種のESREMRIコントラスト剤が提案されており、クロロアニルセミキノンラジカルおよびフレミー塩(Fremy's salt)の使用も提案されているが、これらの大部分はニトロキシド安定なフリーラジカルである。

国際特許公開第90/00904号明細書において、Hafslund Nycomed Innovation ABは、安定な重水素化フリーラジカル、特に安定な重水素化ニトロキシドフリーラジカルをESREMRIコントラスト剤として使用することを提案した。

しかしながら、有機フリーラジカルは、しばしばESREMRIコントラスト剤として使用するのを不適当にさせる性質を有する。即ちフリーラジカルは、通常、生理的条件下において不安定であるか、非常に半減期が短く、このことは毒性問題をもたらす。更に他の欠点は、多くのフリーラジカルによって示される低い緩和性(relaxivity)であり、このことは電子および核スピン遷移のカップリングを少なくし、従って磁気共鳴信号の増大を少なくする。それゆえ、改良されたフリーラジカルESREMRI

コントラスト剤が要求されている。

文献で従来提案されたESREMRIコントラスト剤は、すべて「酸素フリーラジカル」、即ち1個以上の不対電子が酸素原子と会合しているラジカルであった。

驚異的なことに、本発明者等は、炭素フリーラジカル、即ち不対電子または電子が主として炭素原子と会合しているラジカルが、ESREMRIコントラスト剤として使用するのに特に魅力的であることを見出した。

このようなフリーラジカルが有効であるためには、それらは、比較的長い寿命を有すべきであり、そして瞬間的に存在するフリーラジカルと区別するために、ESREMRIコントラスト剤として使用できるものは、ここで「不活性」フリーラジカルと呼ばれる。即ち不活性フリーラジカルは、常温で少なくとも1分の半減期を有する。

従って、一つの面から見ると、本発明は、ESREMRIで使用するためのコントラスト媒体を製造するための、不活性炭素フリーラジカルの用途を提供する。

更に他の面から見ると、本発明は、検体に不活性炭素フリーラジカルを導入し、該検体を、該フリーラジカル中の電子スピン遷移を励起するように選ばれた周波数の第一放射線で照射し、該検体中の選ばれた核中の該スピン遷移を励起するように選ばれた周波数の第二放射線で該検体を照射し、該検体からのフリー誘起減衰信号を検出し、そして所望により、該検出信号から画像または動的流れデータを生じさせることからなる、検体の磁気共鳴検査方法も提供する。

なお更に他の面から見ると、本発明は、生理的に許容される不活性炭素フリーラジカルを、少なくとも1種の薬理的に受容される担体または賦形剤と一緒に含む、磁気共鳴造影用コントラスト媒体も提供する。

生体内造影のためには、不活性炭素フリーラジカルは、勿論、好ましくは生理的に許容されるラジカルであるべきであり、または生理的に許容される形態、例えば包封形態で提供されるべきである。

不活性炭素フリーラジカルは周知であり、一連のこれらのものは、例えば、Ballester et al. (LACS 93:221 5 (1971), J. Org. Chem. 47:259-64および4498 (1982), 48,3716 (1983), 53,1267-73 (1980), 54,4811-15 (1989), Accounts of Chemical Research 18:380 (1985) およびその文献参照); Fox et al. (JACS 109,70 88-94参照); Gomberg, JACS 22,757 (1900); Neunhoff et al., Chem. Ber., 91,1801 (1958); Maki, Chem. Phys., 35,76 1 (1963); Dunnebacke, Chem. Ber., 122 533 (1989); Jun deikis, JACS 84,1132 (1961); Sinclair, JACS 90,5074 (1968); Bent, JACS 84,3250 (1932); Falle, Canad. J. Chem. 44,1387 (1966); Ziegler, Annalen 458,248 (1927); Allan, JCS (1936) 440; Acta, Chem. Scand. 16,1817 (1962); Theilacker, Annalen 594,214 (1955); Muller, Angew. Chem. 5,6 (1966); Schlenck, Annalen 372,1 (1910); Theilacker, Angew. Chem. 69,322 (1957); Sabac

ky, JACS 89,2054 (1967); Muller, Tetrahedron Lett 3 877 (1967); Marvel, JACS 66,415 (1944); および Trapp, J. Chem. Phys. 45,3472 (1966) に記載されている。

本発明に従って使用するのに好ましい不活性炭素フリーラジカルは、酸素、pH、例えばpH5~9に対して高い安定性を示し、そして水溶液中で、特に300mMの濃度まで安定性を示す。更に望ましい特性としては、減少された二量体化の傾向、長い半減期、好ましくは1分よりも長い半減期、更に好ましくは1時間よりも長い半減期、特に好ましくは1年の半減期、長い緩和時間 (T_{1e} と T_{2e} との両方とも好ましくは1 μ 秒よりも長い)、高い緩和性、例えば0.3mM⁻¹秒⁻¹よりも大きい緩和性、および少ない数のesr遷移線が挙げられる。

特に好ましい不活性炭素フリーラジカルとしては、置換メチルラジカル、特にトリアリールメチルラジカル (3個の芳香族置換基の各々は同一でも異なってもよく、2または3個のこのような基は場合によって一緒に結合していてもよい) が挙げられる。特に好ましくは、ラジカルは、場合によって置換された6員の炭素環式または複素環式芳香環 (この環は場合によって1個以上の縮合した炭素環式または複素環式環を担持する) を含む。

メチル炭素上の異なるアリール置換基の適当な組み合わせによって、ラジカル全体の種々の特性、例えば溶解度、安定性、線幅 (line broadening) を最適化する可能性が存在する。2個のこのようなアリール置換基 (好ましくは同一) が安定性および線幅を最適化するように選ばれ、且つ1個のアリール置換基が溶解度を最適化するように選ばれた組み合わせは、特に興味深いと考えられる。

前記の望ましい性質を最適化するためには、本発明に従って使用するためのトリアリールメチルラジカルを選択または構成する際に、多数の基準に留意することが必要である。

このように、トリアリールメチルラジカルの芳香環は、有利には置換されており、すべての置換基中の核の核同定および分子内のそれらの位置は、esr遷移に対するそれらの効果 (線分裂または幅) を最小限にするように選ぶべきである。

このような場合には、6員芳香環は、好ましくはオルト位およびパラ位で置換されている。このことは、二量体化および分子上の酸素攻撃を最小限にするために望ましい。メタ位は、この場合も酸素による攻撃を最小限にするために、場合によって置換されており、好ましくは崇高な置換基で置換されており、置換基の少なくとも1個は、好都合には水溶化部分を含むべきである。このような置換基は、好ましくは磁気モーメントを有していないか、または非常に低い有効スピン密度を有する。或いは、esr遷移に対する効果を最小限にするために、置換基は、自由回転することができるような方式で結合して

11

いるべきである。

特に好ましい不活性炭素フリーラジカルとしては、式

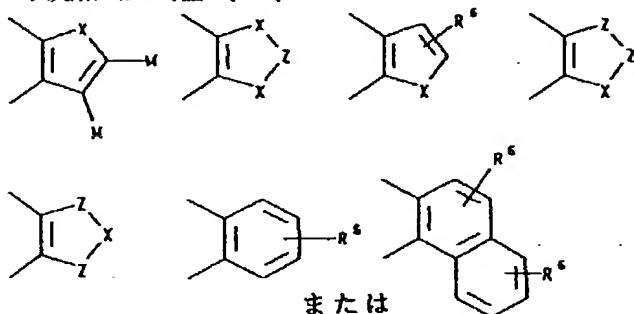


(式中、各基 Ar^1 は同じであっても異なってもよく、好ましくは置換されたチエニル、フェニル、4-ピリジニル、3-ピリジニル、2-ピリジニル、5-ピリミジルまたは4-ピリミジル基である)のトリアリールメチルラジカルが挙げられる。他の好ましいトリアリールメチルラジカルとしては、式I a



[式中、各 Ar^{12} は同じであっても異なってもよく、場合によって置換された5~7員の炭素環式または複素環式芳香環(この環は場合によって1個以上の縮合した炭素環式または複素環式環を担持し、1個以上のこのような Ar^{12} 基は、好ましくはここに定義したような基 Ar^1 である)からなる]のものが挙げられる。

特に好ましくは、各基 Ar^1 は、2個までの非隣接環窒素を含有する炭素に結合した6員の炭素環式または複素環式芳香環(この環は場合によって、そのまたはいずれかのオルト炭素において基 $R^1 \sim R^4$ で置換されており、そのまたはいずれかのメタ炭素において基 R^2 または R^3 で置換されており、いずれかのパラ炭素において基 R^1 、 R^2 、*



または

(式中、 R^6 は水素原子、ヒドロキシ基、場合によってアルコキシ化され、場合によってヒドロキシ化されたアシルオキシまたはアルキル基または可溶化基 M を表わし; Z は酸素または硫黄原子または基 NR^5 、 CR^5_2 または SiR^5_3 を表わし;各 R^7 は同じであっても異なってもよく、水素原子、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシカルボニルまたはカルバモイル基を表わし、または2個の基 R^7 はそれらが結合している原子と一緒になって、カルボニル基、5~8員のシクロアルキリデン、モノーまたはジ-オキサシクロアルキリデン、モノーまた※

12

* R^5 または R^4 で置換されている)(但し、2個以下の環炭素は非置換であり、好ましくは1個の環炭素のみがせいで非置換である)を表わし;

$R^1 \sim R^4$ の各々は同じであっても異なってもよく、独立に式-M、-XM、-X Ar^2 または- Ar^2 の基を表わし; M は水溶化基を表わし、各基 X は同じであっても異なってもよく、酸素または硫黄原子またはNHまたは CH_2 基を表わし;

Ar^2 は5~10員芳香環(この環は場合によって可溶化基

10 M で置換されている)を表わし;

または異なる Ar^1 基上の基 R^1 および/または R^4 は、一緒にブリッジング酸素または硫黄原子または NR^5 または CR^5_2 基(式中、 R^5 は水素原子または場合によってヒドロキシ化され、場合によってアミノ化され、場合によってアルコキシ化され、場合によってカルボキシ化されたアルキル、オキソアルキル、アルケニルまたはアルカール基を表わす)を表わしてもよく;

または基 R^2 および R^3 は水素原子またはアルキル基を表わしてもよく;

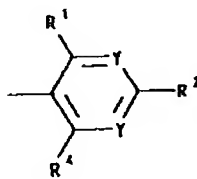
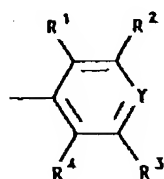
または隣接する基 R^1 、 R^2 、 R^3 または R^4 、好ましくはオルトおよびメタ位における基は、2個の介在炭素原子と一緒に式

※はジ-アザシクロアルキリデンまたはモノーまたはジ-チアシクロアルキリデン基(場合によって環結合炭素がケイ素原子で交換されている)を表わし(しかしながら、スピロ構造においては、環結合原子は3個以下のヘテロ原子に結合していることが好ましい)、 R^7 が水素以外であるとき、 R^7 は場合によって基 R^6 で置換されている)の基を表わしてもよく;

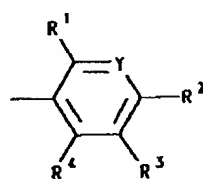
またはそれらの塩が挙げられる。

式Iのラジカルにおいて、基 Ar^1 は、好ましくは式

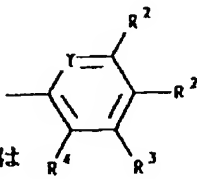
13



14



または

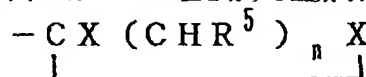


(式中、各Yは独立にCH、またはより好ましくはCH、C-XM、C-Ar²、C-XAr²または窒素原子を表わす)の基である。

式Iのラジカル、の或るものは新規であり、これらのラジカル、それらの塩およびそれらの非ラジカル前駆物質〔即ち、式(Ar¹²)₃CX⁴または(Ar¹)₃CX⁴(式中、X⁴は脱離基、例えば水素、ヒドロキシル、ハロゲン、カルボキシル、CO₂OCO.C(Ar¹²)₃またはNNC(Ar¹²)₃である)の化合物〕は、本発明の更に他の一面を構成する。

式Iの不活性炭素ラジカルにおいて、可溶化基Mは、診断用および製剤用生成物において常用されている可溶化基のいずれであってもよい。特に好ましい可溶化基Mとしては、場合によってヒドロキシル化され、場合によってアルコキシ化されたアルキルまたはオキソアルキル基および式R⁵、COOR⁵、OCOR⁵、CHO、CN、CH₂S(O)R⁵、CONR⁵₂、NR⁵COR⁵、NR⁵₂、SO₂NR⁵₂、OR⁵、PO₃²⁻、SOR⁵、SO₂R⁵、SO₃M¹、OOM¹または-(O(CH₂)_n)_mOR⁵(式中、M¹は1当量の生理的に許容されるカチオン、例えばアルカリ金属またはアル*

*カリ土類金属カチオン、アンモニウムイオンまたは有機アミンカチオン、例えばメグルミンイオンである)、-(O(CH₂)_n)_mOR⁵(式中、nは1~3の値を有する整数であり、mは1~5の値を有する整数である)、

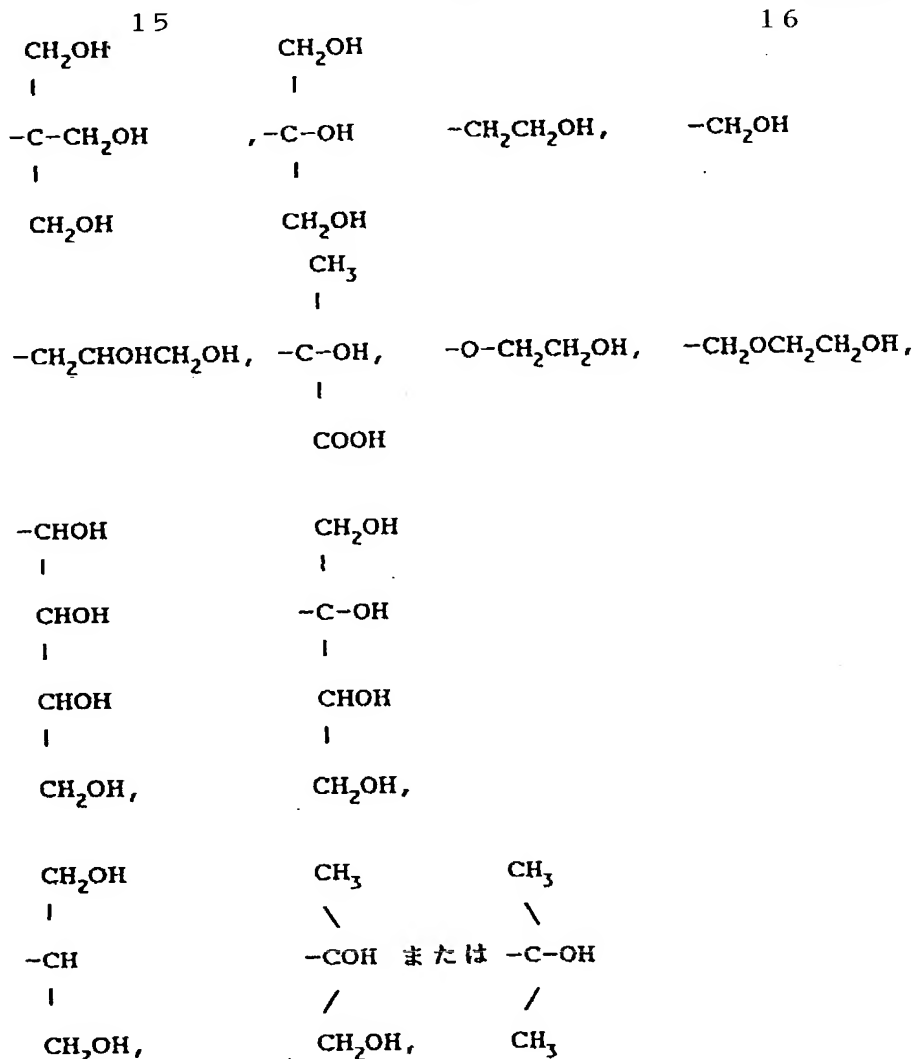


20 またはCH₂R⁸(式中、R⁸は親水性R⁵基である)、またはSR¹⁰(式中、R¹⁰は基R⁵またはアルキル基(場合によって1個以上、特に2個または3個の基COOR⁵、OCOR⁵、CHO、CN、CONR⁵₂、NR⁵COR⁵、NR⁵₂、SO₂NR⁵₂、OR⁵、PO₃²⁻、SOR⁵、SO₂R⁵、SO₃M¹、OOM¹または-(O(CH₂)_n)_mOR⁵で置換されている)である)が挙げられる。

可溶化基として特に好ましいものは、次の基である。

式C(H)_{3-n}(CH₂OH)_n、R⁹、COR⁹、SR⁹、SOR⁹、SO₂R⁹、CON(R⁹)₂、NR⁹₂、

30 NHR⁹およびCONHR⁹の基(式中、R⁹は基



を表わしてもよい) (しかし硫黄、窒素または酸素原子に結合しているいかなるR⁹も、α炭素においてヒドロキシ化されていないことが好ましい)、および式SR¹²の基〔式中、R¹²は基CH₂COOR¹³、CH(COOR¹³)₂、CH₂CONHR⁹、CH₂CONR⁹₂、CR⁵(COOR¹³)₂、CH(CN)CO₂R¹³、(CH₂)_nSO₃M¹、(CH₂)_nCOR¹、CH(COR⁹)CH₂COR⁹、およびCH(R⁵)COR⁹(式中、n、M¹およびR⁵は前に定義の通りであり、R¹³は水素原子、アルキル基または基M¹またはR⁹である)〕。

更に他の特に好ましい可溶化基MまたはXMとしては、式

X' C ((CH₂)_nCOOR¹³)₂R¹⁴、X' C ((CH₂)_nCOOR¹³)₃ および X' C ((CH₂)_nCOOR¹³) R¹⁴₂ (式中、R¹³は上に定義の通りであり、nは1~3の整数であり、X'は酸素または硫黄原子であり、R¹⁴はヒドロキシアリル基、例えば前に定義のような基R⁹である)の基が挙げられる。

好ましいR¹基の他の例としては、例えば、下記構造の基が挙げられる。

* -S-(CH₂CH₂O)_n·R¹⁹

(式中、n'は0、1または2であり、R¹⁹は水素またはC₁-4アルキルである)

-S-(CH₂)_n·-CO-R²³

(式中、R²³はC₁-4アルキル(例えば、メチル、エチルまたはn-ブチル)であり、NR²¹₂又はOR²¹であり、R²¹はC₁-4アルキルである)

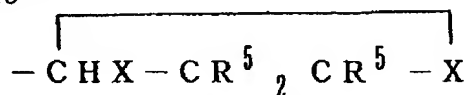
-COR²²

40 (式中、R²²は水素、ヒドロキシル、R²³、またはCOOR²¹である)

-CH₂O[(CH₂CH₂O)_n·CH₃

-CH₂OCOR²¹

および



(式中、Xは酸素または硫黄である)。

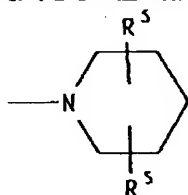
Mが部分NR⁵₂を含有する基を表わす場合には、これは

* 50 窒素に結合した場合によって置換された5~7員複素環

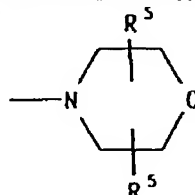
17

18

式環（場合によって更に少なくとも1個の環ヘテロ原 * * 子、例えばNまたはOを含む）、例えば式



または

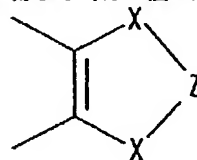


の基を表わしてもよい。

※い構造としては、少なくとも1個のこのような置換基が

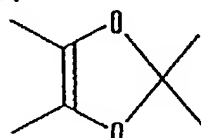
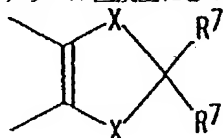
式(1)の不活性炭素ラジカルにおいて、いずれかのアルキルまたはアルケニル部分は、好都合には6個まで、特に4個までの炭素原子を含有し、いずれかのアリール部分は、その芳香環またはいずれかの芳香環中に5~7個の環原子を含有することが好ましく、直接または間接に縮合された0、1または2個の他の芳香環を含むことが特に好ましい。

10 少なくとも1個、好ましくは2個の式



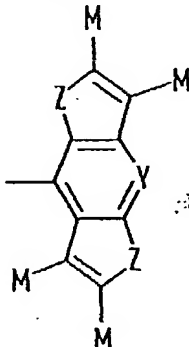
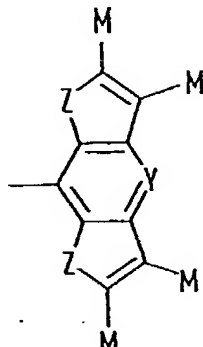
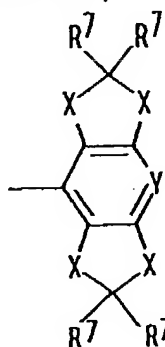
(式中、XおよびZは前に定義の通りである)の縮合環、特に式

炭素ラジカル中心上のアリール置換基にとって好まし※

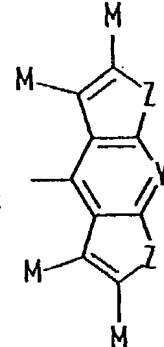


(式中、Xは酸素または硫黄であり、R⁷は水素または場合によってヒドロキシル化されたメチルである)の環を有するものが挙げられる。

★ 式Iの不活性炭素フリーラジカル中のアリール基Ar¹にとって特に好ましい構造としては、下記のものが挙げられる。

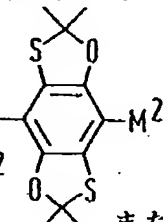
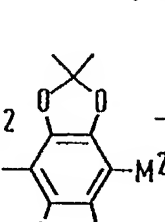
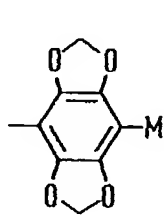
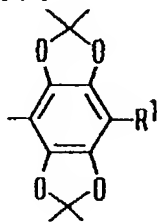


または

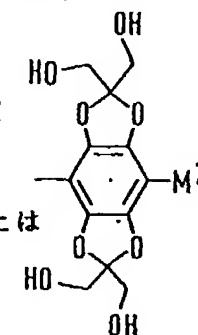


(式中、Xは酸素または硫黄であり、YはN、COOR⁵、CSR⁵、OMまたはC-XMであり、M、R⁵およびZは前に定義の通りである)。

☆ 特に好ましい構造としては、CR⁷₂がCH₂、C(CH₂OH)₂またはC(CH₃)₂を表わし、Xが酸素または硫黄原子を表わすもの、および式



または

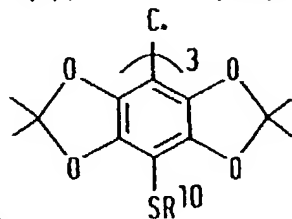
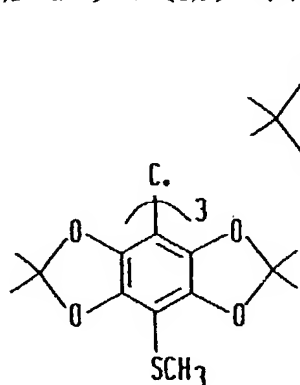


(式中、R¹は前に定義のような基MまたはXMであり、M²◆50◆は可溶化基Mまたは基SCl₃、S(O)Cl₃、S(O)₂C

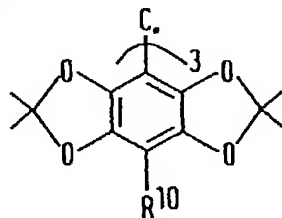
19

H₃、SCH₂CH₂N(CH₃)₂、SCH₂COOH、SCH₂COOCH₃、SCH₂COOCH₂CH₃およびSC(H)_{3-n}(CH₂OH)_n（式中、nは1～3の整数である）を表わす）のものが挙げられる。

特に好ましい基Ar¹としては、場合によって置換されたベンゾ〔1,2-d:4,5-d'〕ビス〔1,3〕ジオキソ *

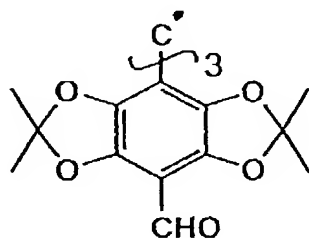


および



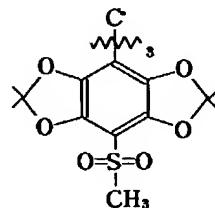
が挙げられる。

特に好ましい不活性カチオンフリーラジカルとしては、



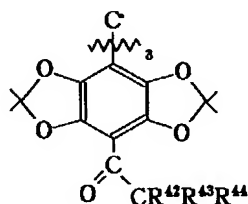
※

20



のもの、およびそれらの水溶性誘導体、例えば下記式

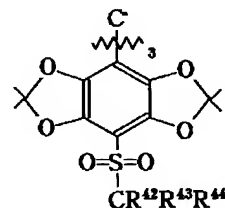
で表わされるもの、およびその水溶性誘導体、例えば下記式



（式中、R⁴²、R⁴³およびR⁴⁴の各々は非イオン性可溶化基、例えばヒドロキシアルキルまたはアルコキシアルキル基である）のもの、下記式

40

※



（式中、R⁴²、R⁴³およびR⁴⁴は上に定義の通りである）のものが挙げられる。

ESRスペクトルにおいて比較的少ない遷移、例えば15未満、好ましくは10未満を有する不活性フリーラジカルおよび狭い線幅のESR遷移、例えば500mGまで、好ましくは150mG未満、特に60mG未満、殊に25mG未満を有するラジカルは、ESREMRIコントラスト剤として使用するのに特に好ましい。〔前記線幅は、好都合には周囲条件下で固有線幅（吸収スペクトルにおける半値全幅）である。〕

ESRおよびNMR遷移のより有効なカップリングを得るためには、少ない数のESR遷移線が一般に好ましいが、本発明者等は、驚異的なほど良好なカップリング、それゆえMR信号の増大が、多数のESR遷移を示すラジカルを使

21

用しても達成できることを見出した。

ラジカルが複数のESR遷移を有する場合には、超微細分裂定数は、好ましくは非常に小さい。従って、これに関連して、できるだけ少ない非零スピン核（常磁性中心からできるだけ離れて位置する）を有するラジカルが、特に好ましい。

式Iのトリアリールメチルフリーラジカルの或るものは、それら自体新規であり、他の一面において、本発明は、式Iの新規な不活性炭素フリーラジカルおよびそれらの塩も提供する。

大抵の既知のトリアリールメチルラジカルは、短い緩和時間および半減期を有し、一般に不安定であって、酸素感受性であり且つ特に二量体化を受けやすく、従ってコントラスト剤として使用することは一般に考慮されない。更に既知のトリアリールメチルラジカルは、水不溶性であり、それゆえ一般に体への投与には適していない。それゆえ、ESREMRIコントラスト剤としてトリアリールメチルラジカルを使用することは、自明のことではない。

本発明の新規なトリアリールメチルラジカルには、驚異的なことに生理的pHで安定であり、長い半減期（少なくとも1分、好ましくは少なくとも1時間）および長い緩和時間を有し、且つ驚異的なことに良好な緩和性を示すラジカルが含まれる。水溶性トリアリールメチルラジカルは、本発明の特に重要なアспектである。

トリアリールメチルラジカルは、更に他の分子、例えば長鎖脂肪酸などの親油性部分、またはポリマー、タンパク質、多糖類（例えばデキストラン）、ポリペプチド、ポリエチレンイミンなどの巨大分子にカップリングしていてもよい。巨大分子は、抗体などの組織特異的生体分子であってよく、または多数の独立したラジカル基を担持することができるポリリシンなどのバックボーンポリマー（それ自体が他の巨大分子と結合していてもよい）であってもよい。ラジカルの親油性分子へのカップリングまたは親油性基での置換は、血液などの或る系内でラジカルの緩和性を高めることができるので、特に有用である。式Iのラジカルのこのような親油性誘導体および巨大分子誘導体およびそれらの塩は、本発明の更に他の一面を構成する。

式Iの化合物を他の分子に結合するには、カルボジイミド法、Krejcarek et al.の混合無水物法（Biochemical Biophysical Research Communications 77:581 (1977) 参照）、Hnatowich et al.の環式無水物法（Science 220:613 (1983) など参照）、Meares et al.のバックボーン共役技術（Anal. Biochem. 142:68 (1984) など参照）、Scheringのバックボーン共役技術（例えば、欧州特許公開第331616号明細書参照）などの任意の常法により、そして、例えばNycomedにより欧州特許公開第89/06979号明細書に記載のようなリンカー分子の使用により行うことができる。

22

驚異的に有益な性質に鑑みて、本発明の新規トリアリールメチルラジカルは、ESR造影法または磁力測定法においてESRスピン標識として使用することもできる。

不活性炭素フリーラジカルは、通常のラジカル生成法によって非ラジカル前駆物質化合物から製造することができる。好適な非ラジカル前駆物質化合物としては、対応するトリアリールメタン、トリアリールメチルハライド、およびトリアリールメタノールおよびその誘導体、例えばエーテルが挙げられる。

- 10 このように、更に他の一面において、本発明は、ラジカル前駆物質をラジカル生成工程に付し、次いで場合によって、例えば酸化または還元によってアリール部分上の置換を変更することからなる、本発明の新規トリアリールメチルラジカルの製法を提供する。このような変更によって、例えばスルフィド置換基（例えば $-SCH_3$ または $-SCH_2COOEt$ ）は、対応するスルホンに酸化することができ、こうしてラジカル生成前の酸性水素の問題が回避される。同様に、親油性置換基（例えば $-SCH_2COOEt$ ）は、対応する親水性置換基（例えば $-SCH_2CH_2OH$ ）に還元することができる。

従って、説明のために示すと、ラジカル前駆物質は、式XXXV



（式中、Lvはラジカルを生ずるために置換できる基である）で表わすことができる。式XXXVは、例えば下記式



（式中、Halはハロゲン、例えばBrまたはClを表わす）を包含する。

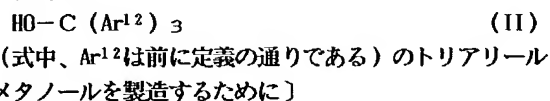
- このように、例えば炭素フリーラジカルは、好都合には、対応するトリアリールメチルハライドから、銅、亜鉛、銀などの金属触媒での還元により、または電極上での電解反応により、または塩素ラジカリスカベンジャー、例えばオレフィンの存在下での光化学反応により製造できる。或いは炭素フリーラジカルは、対応するトリアリールメタンから、例えば米国特許第3347941号明細書に記載の方法に従って、例えば水素化ナトリウムの存在下で塩基と反応させた後、酸素またはクロルアニルなどのキノンの存在下で酸化剤、例えばヨウ素と反応させることによって製造できる。トリアリールメチルラジカルの別の製法は、トリアリールメタンを他の余り安定ではないラジカル、例えばトートキシラジカルと反応させる方法である。後者のラジカルは、過酸化物、アゾ化合物などの適当な前駆物質の熱分解または光分解によって、その場で生成される。ラジカル製造を行うことのできる方法の更に他の例は、対応するトリアリールメタノ

ールを酸の存在下で反応させてカルボニウムイオンを生成した後、好適な還元剤、例えば金属イオン、例えば Cr^{2+} 、 Fe^{2+} の存在下でフリーラジカルに還元するか、電気化学的還元により還元することである。また、炭素フリーラジカルは、対応ラジカル前駆物質のカチオンとアニオンとの間の共不均化 (comproportionation) 反応によって生成させることもできる。このような反応において、電子はアニオンとカチオンとの間で交換され、2個のラジカルが発生する。トリアリールメチルラジカルは、このように、トリアリールメチルラジカル前駆物質カチオンを対応するアニオンと一緒に混合することによって製造することができる。また、トリアリールメチルラジカルは、対応する二量体トリアリールメチル構造、例えばアゾビストリアリールメチルまたはビス (トリアリールメチルカルボン酸) パーオキシドの熱分解または光分解によって製造することもできる。トリアリールメチルラジカルの別の製法は、トリアリールメチルカルボキシレート of 電気化学的脱炭酸である。

水溶液中で長い半減期、例えば少なくとも1時間、好ましくは10日、より好ましくは50日、特に好ましくは少なくとも1年の半減期を有するラジカルは、生体内画像形成で使用するのに明らかに特に望ましいが、より短い寿命の不活性フリーラジカルは、画像形成 (例えば無生物試料の画像形成) において利用することができ、これらは、特に不都合には投与直前に製造される。

非ラジカル前駆物質は、それら自体、技術上通常の方法によって製造することができる。このように、トリアリールメチルラジカル前駆物質の製法は、下記工程の一つ以上からなっているよい：

a) (式II)

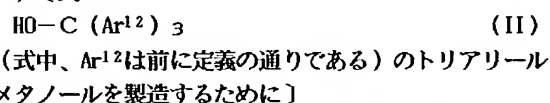


式XXIII



の化合物をアルキルリチウム (例えば BuLi) および $\text{CO}(\text{OR}^*)_2$ (式中、 R^* はアルキル基、例えば C_1 - 9 アルキル、特にエチルである) の化合物と反応させる工程；

b) (式II)



金属に結合した Ar^{12} 部分を含む有機金属化合物 (例えば Ar^{12}Li または $\text{Ar}^{12}\text{MgHal}$) を、式XXV、XXVIまたはXXVII



(式中、 R^* は前に定義の通りであり、特にメチルである) の化合物と反応させる工程；

c) (式II)



(式中、 Ar^{12} は前に定義の通りである) のトリアリールメタノールを製造するために]

式III



(式中、 Hal および Ar^{12} は前に定義の通りである) の化合物を加水分解する工程；

d) (式II)



(式中、 Ar^{12} は前に定義の通りである) のトリアリールメタノールを製造するために]

式XXVIIの化合物を式 $\text{Hal}-\text{Ar}^{12}$ の化合物と反応させる工程；

e) (式III)



(式中、 Ar^{12} は前に定義の通りである) のトリアリールメチルハライドを製造するために]

式IV



のトリアリールメタンをハロゲン化するか (例えば、照明下で、または N -ブロモスクシンイミドまたは塩化チオニルとの反応により、または AlCl_3 の存在下でのテトラハロメタン、例えば CCl_4 との反応により)、あるいは式IIのトリアリールメタノールをハロゲン化する工程；

f) (式VIのトリアリールメタンを製造するために)

式XXIIIの化合物を、例えば AlCl_3 の存在下で、式XXVIII



(式中、 R^* は前に定義の通りであり、特にメチルである) のトリアルコキシメタンと反応させる工程；

g) (式IVのトリアリールメタンを製造するために)

式IIIのトリアリールメチルハライドまたは式IIのトリアリールメタノールを水素化するか、さもなければ還元する工程 (例えば水素化ホウ素ナトリウムまたはトリメチルシリルクロリドおよびヨウ化カリウムを使用)；

h) (式IVのトリアリールメタンを製造するために)

式XXIIIの化合物を、例えば AlCl_3 の存在下で、式XXIX



(式中、 $n1$ は0、1または2であり、 $n2$ は1、2または3であり、 $n1+n2$ は3である) の化合物と反応させる工程；

i) (式IVのトリアリールメタンを製造するために)

式XXX



(式中、 Lv は脱離基、例えば OTs である) の化合物を、金属に結合した Ar^{12} 部分を含む有機金属化合物 (例えば $\text{Ar}^{12}\text{CuLi}$) と反応させる工程；

j) (式XXXI

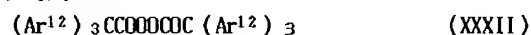


25

(式中、 Ar^{12} は前に定義の通りである)のトリアリール酢酸を製造するために]

式IIIのトリアリールメチルハライドを一酸化炭素と反応させるか(例えば、 $Co_2(CO)_8$ の存在下で)、トリアリールメチル有機金属化合物を二酸化炭素と反応させる工程;

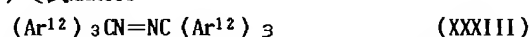
k) [式XXXII



(式中、 Ar^{12} は前に定義の通りである)の化合物を製造するために]

トリアリール酢酸を塩化チオニルおよび過氧化物、例えば H_2O_2 と反応させる工程;

l) [式XXXIII



(式中、 Ar^{12} は前に定義の通りである)の化合物を製造するために]

式XXXIV

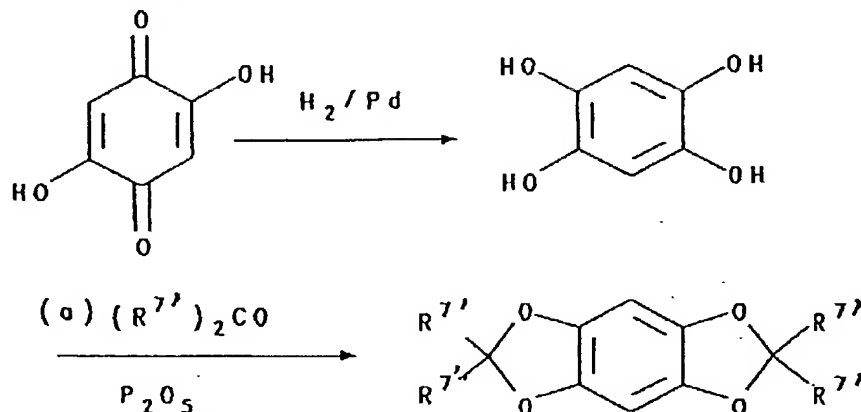


のトリアリールメチルアミンハライドを、例えば酸化銀で酸化する工程;

m) トリアリールメチルラジカル前駆物質を反応させて、1個以上のアリール部分の置換を変更する工程。

プロセス工程(b)の場合には、式XXVIIの出発ケトン $(Ar^{12})_2CHOH$ (それ自体モノア

(1)



(式中、 $R^{7'}$ は水素原子または前に定義のような基 $R^{7'}$ ※であり、場合によって保護基によって保護されている)

26

*ルデヒド $Ar^{12}CHO$ と Ar^{12} 含有有機金属化合物、例えば $Ar^{12}Li$ または $Ar^{12}MgIal$ との反応により製造可能)の酸化、例えば CrO_3 での酸化により、またはこのような有機金属化合物と対応カルボン酸 $Ar^{12}COOH$ との反応により、または酸塩化物 $Ar^{12}COCl$ を、例えば $AlCl_3$ の存在下で、 $Ar^{12}H$ と反応させることにより製造することができる。

プロセス工程(d)の場合には、式XXXIVの出発物質は、対応トリアリールメチルカルボアニオンを NH_2Cl と反応させた後、臭素酸塩と反応させることにより製造することができる。

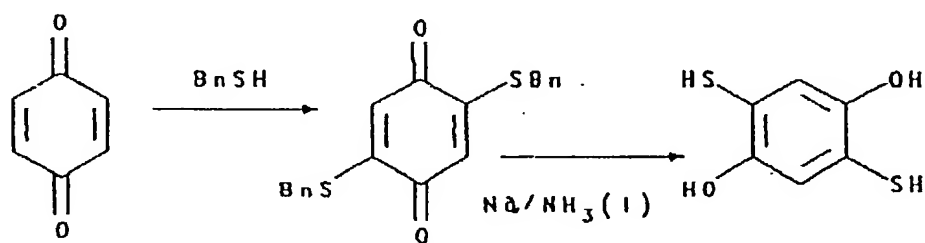
工程(g)の還元は、ボランまたは $LiAlH_4$ および $AlCl_3$ を使用して行うことができる。

トリアリールメチルハライドは、Dünnebacke et al.によりChem. Ber. 122:533-535 (1989)に記載の方法に従って製造できる。

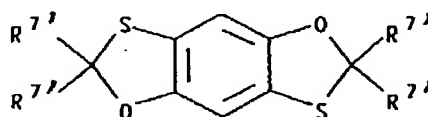
置換トリアリールメチルラジカルを合成する際に、トリアリールラジカル前駆物質化合物を生成するために三量体化する前に、個々の Ar^{12} 基上に置換基を導入してもよく、またはトリアリール前駆物質化合物または実際のラジカル自体上に直接導入してもよい。また、置換および三量体化工程を「ワンポット」反応で同時に行うことも可能である。

Ar^{12} 基は、例えば以下に示す反応スキームに従って製造することができる。

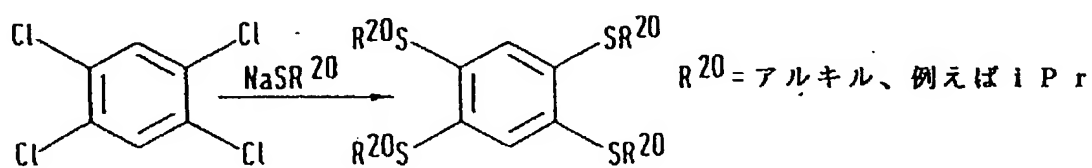
(2)



(a)

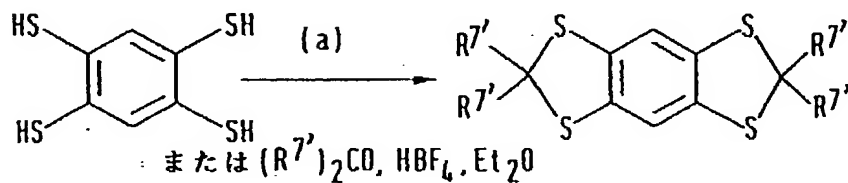
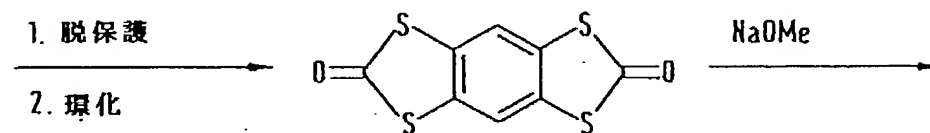
(式中、 $\text{R}^{7'}$ は前に定義の通りである)

(3)

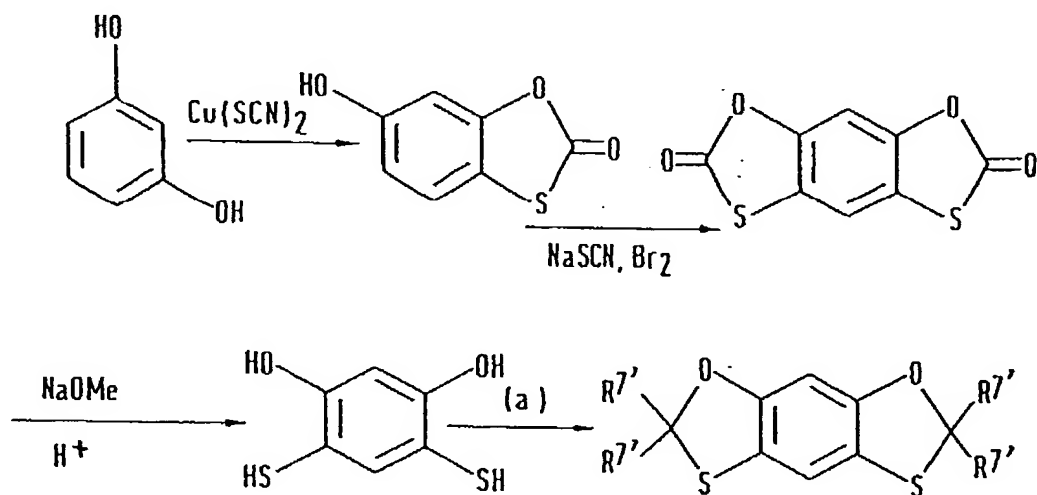


1. 脱保護

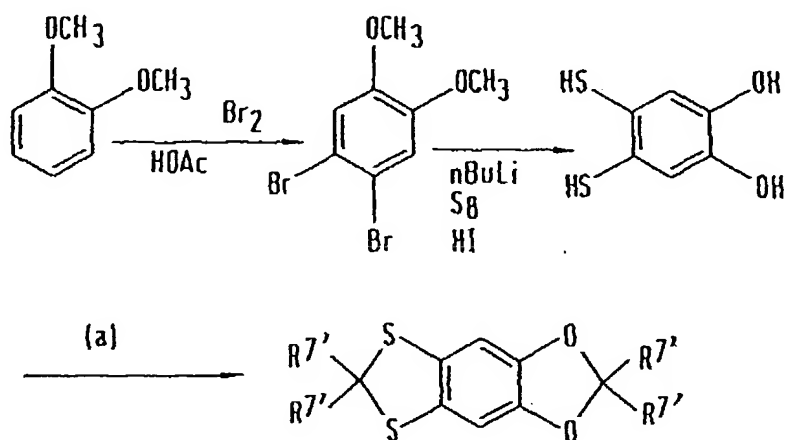
2. 環化



(4)

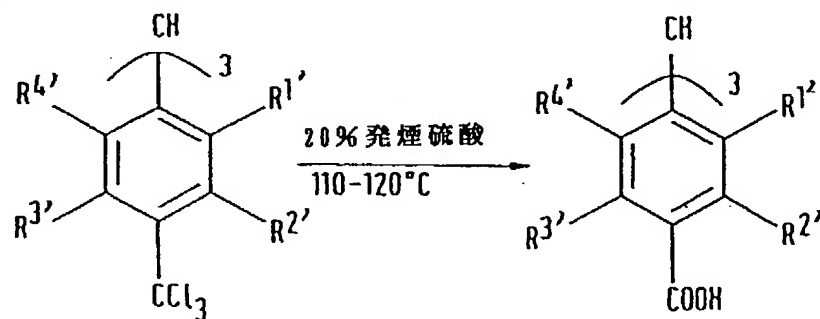


(5)

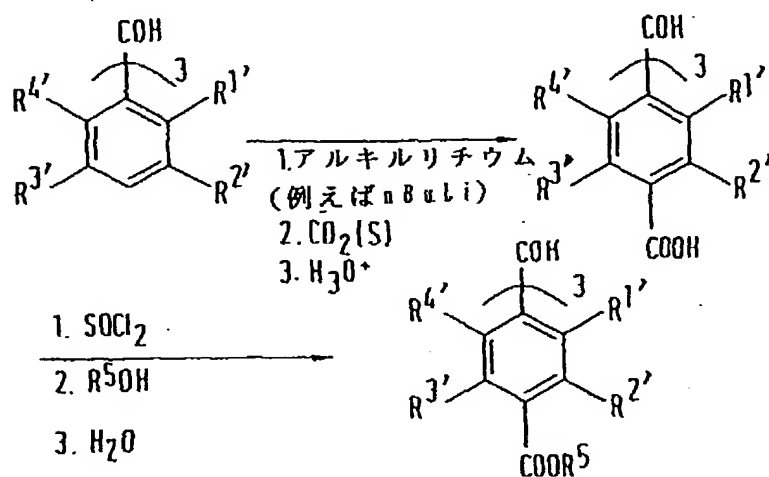


Ar^{12} 基上に置換基、例えば可溶化基Mを導入するため* *には、例えば下記の反応スキームを使用できる。

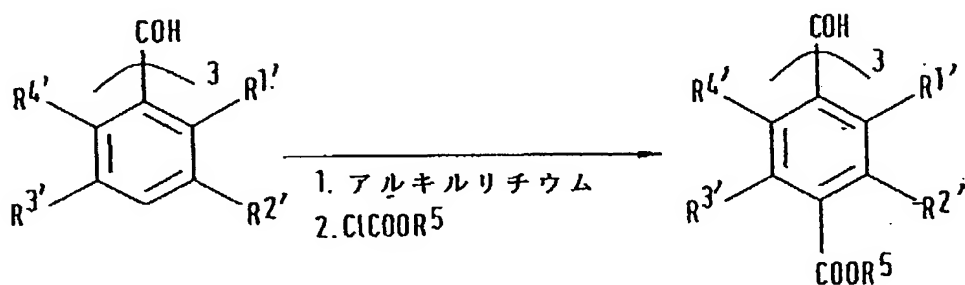
(i)



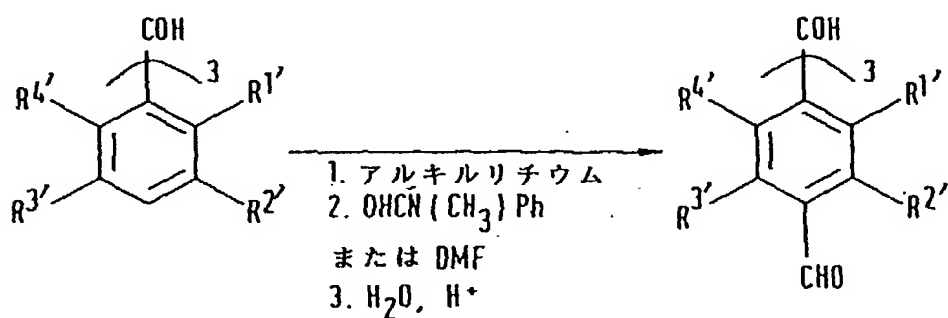
(iia) 31



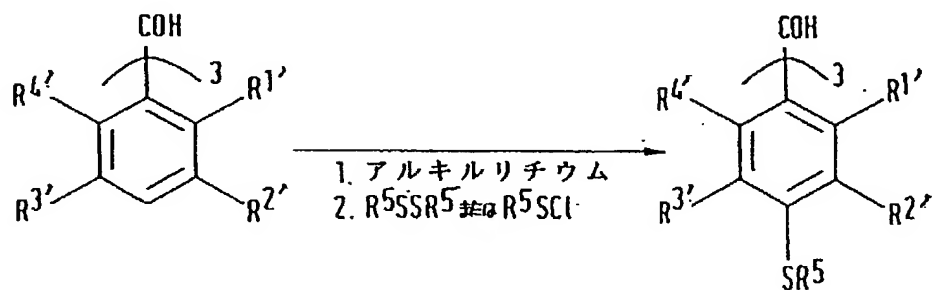
(iib)



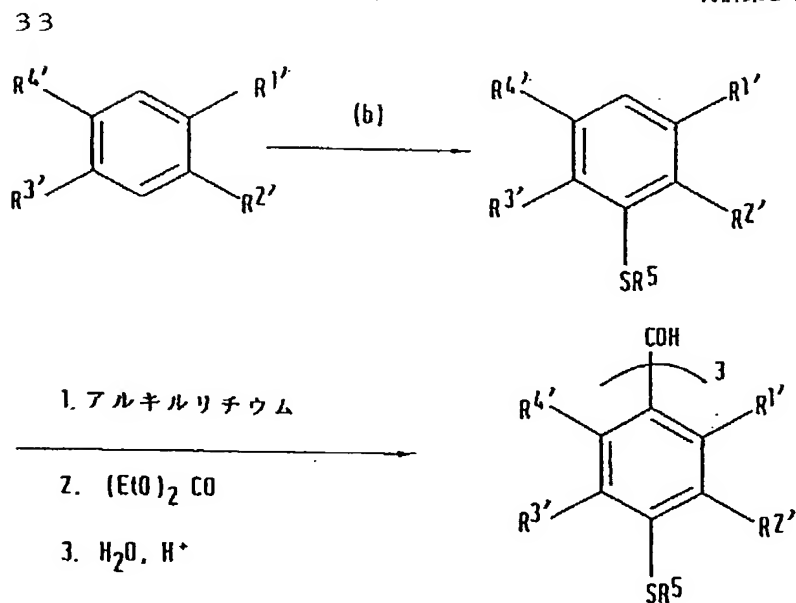
(iii)



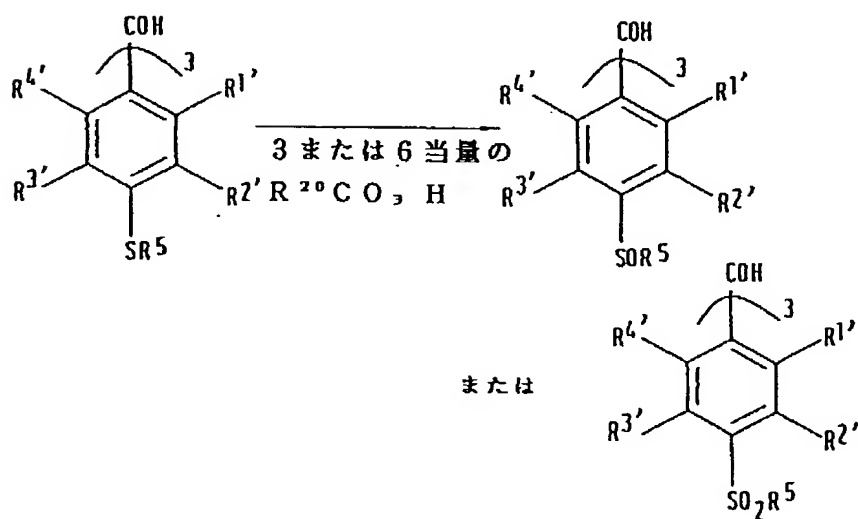
(iva)



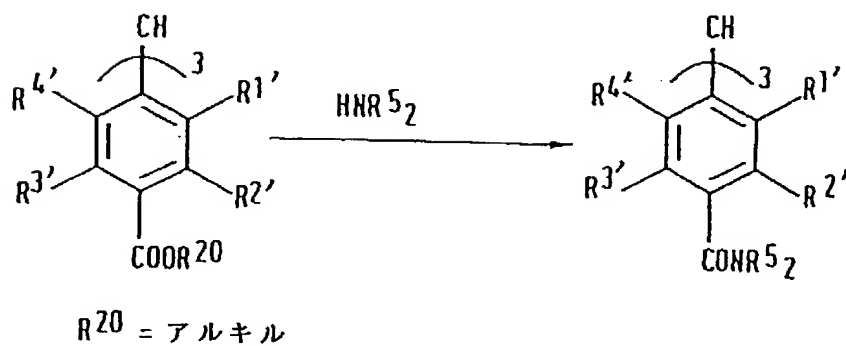
(ivb)



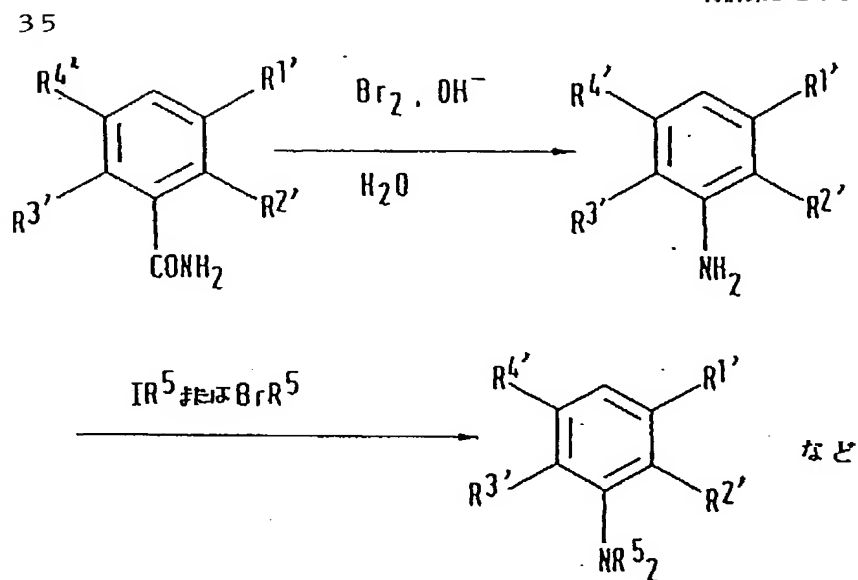
(v)



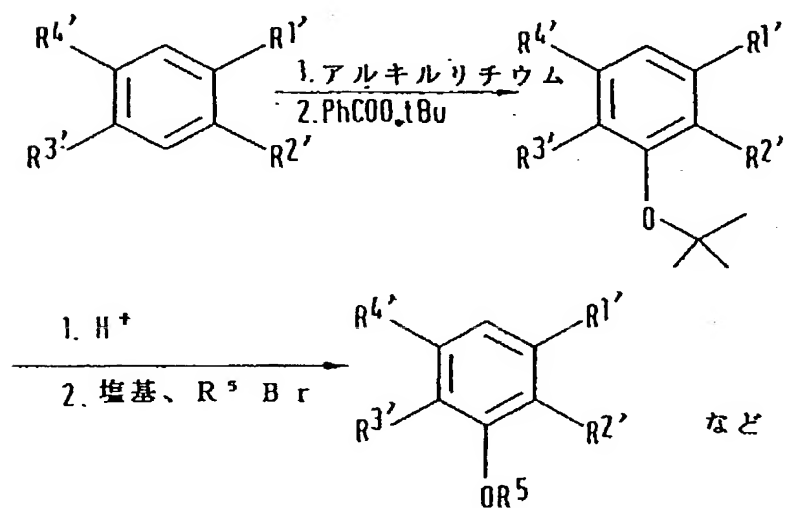
(vii)



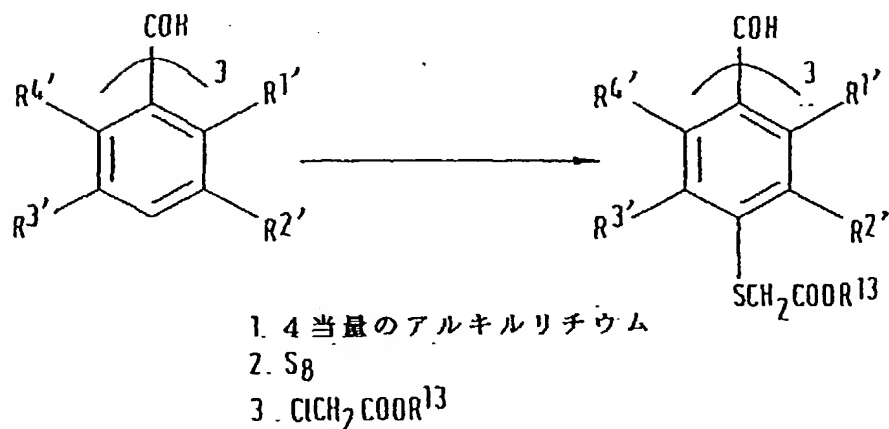
(viii)



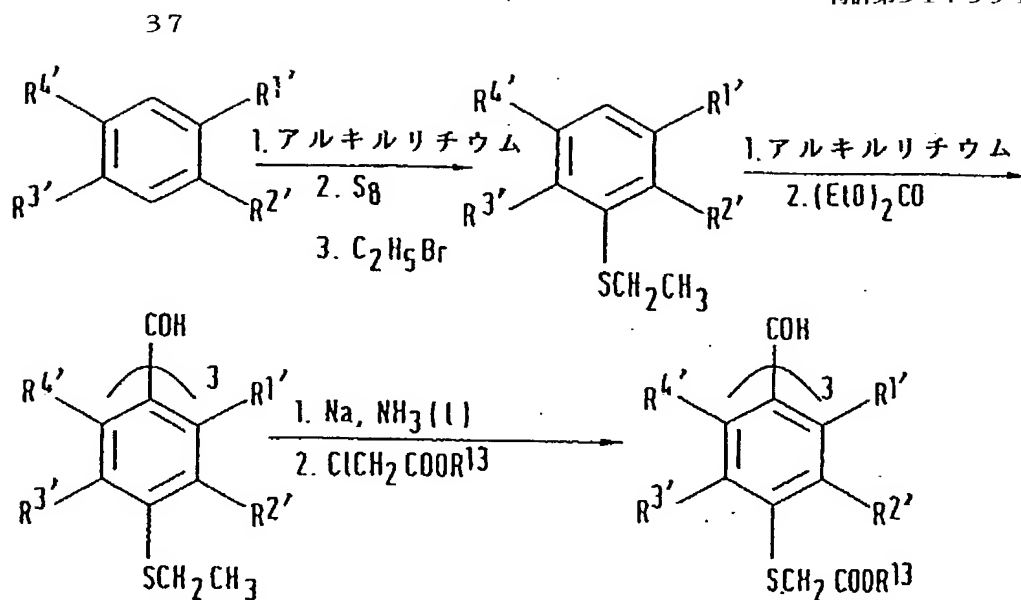
(ix)



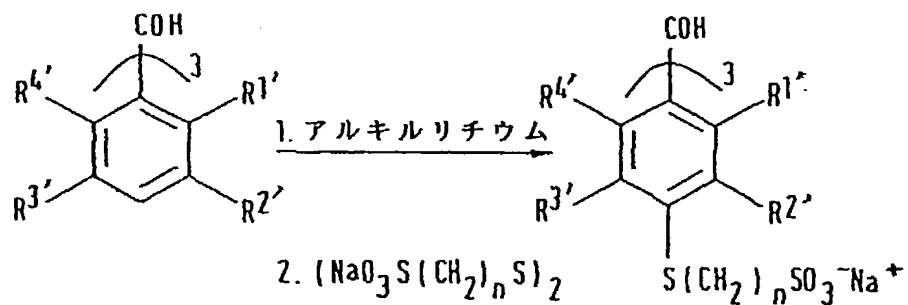
(x)



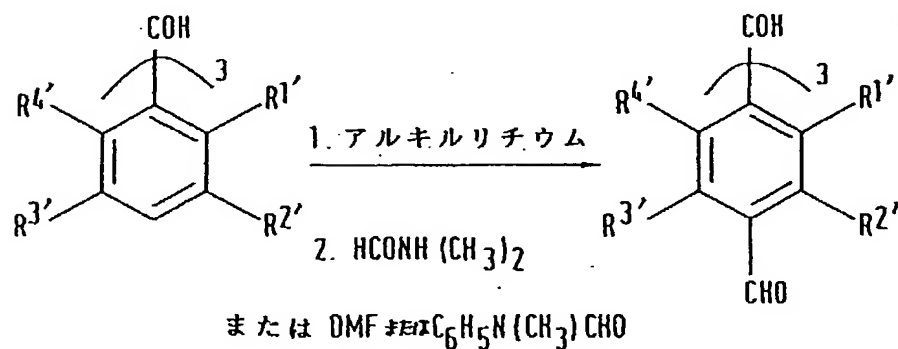
(xi)



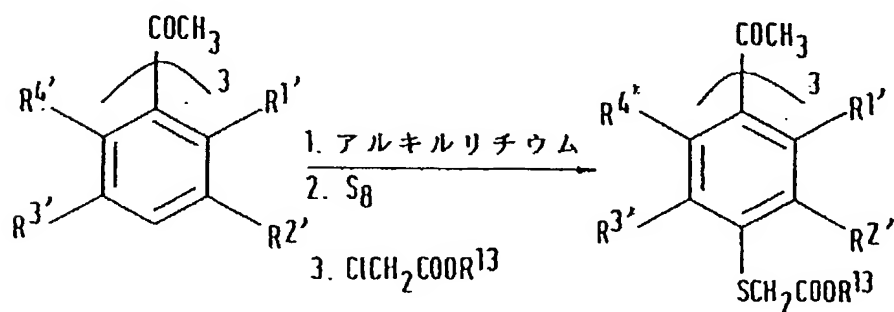
(xii)

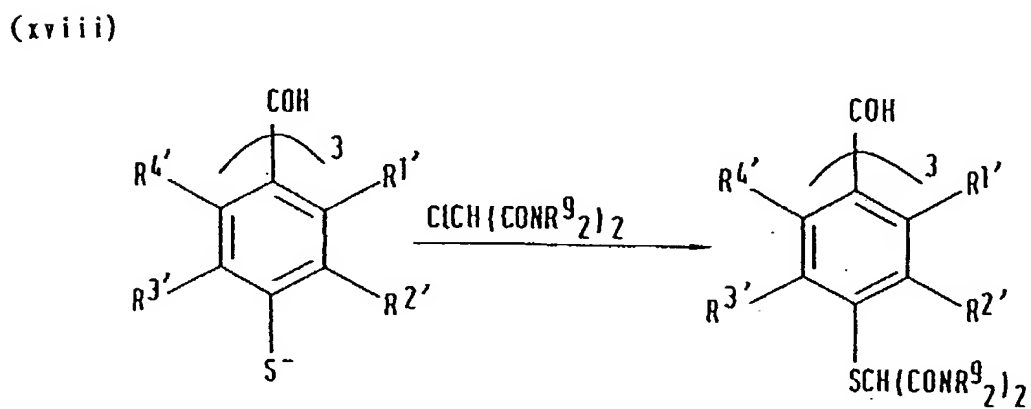
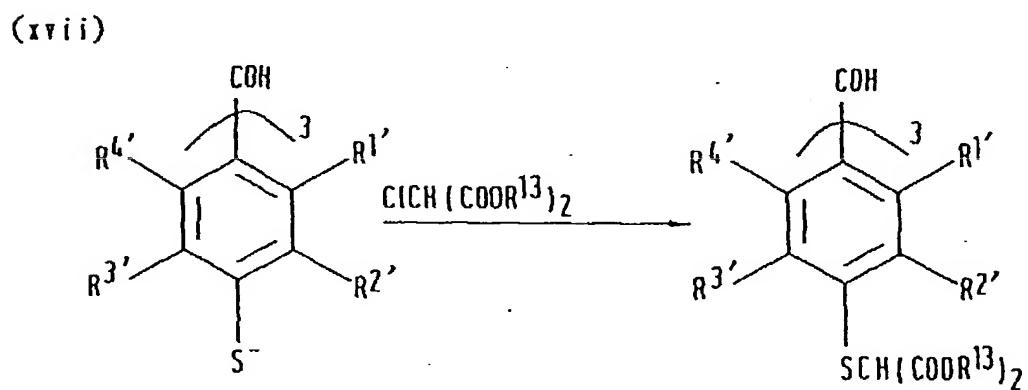
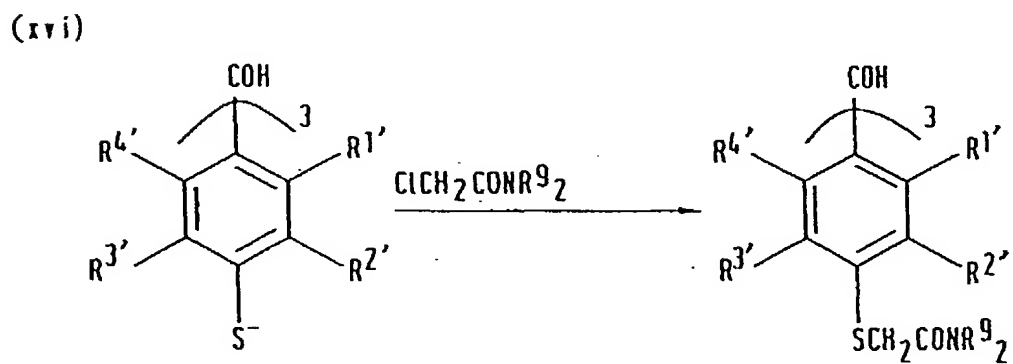
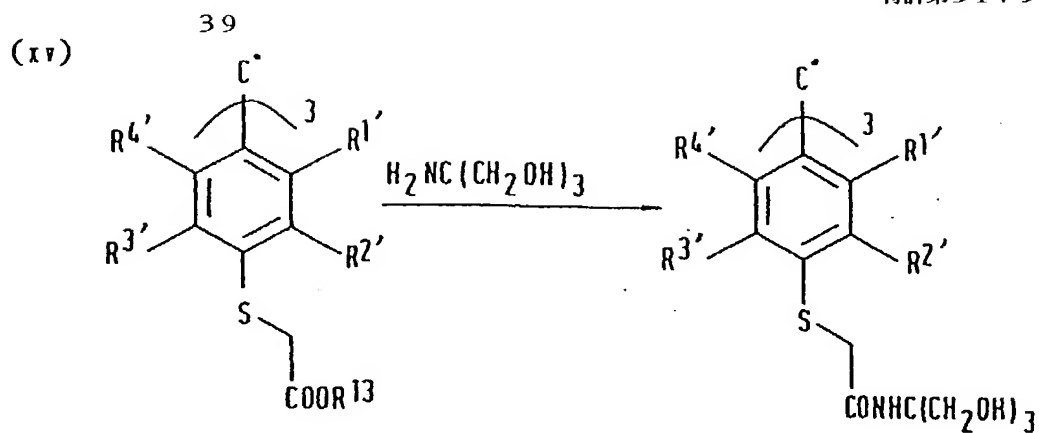


(xiii)



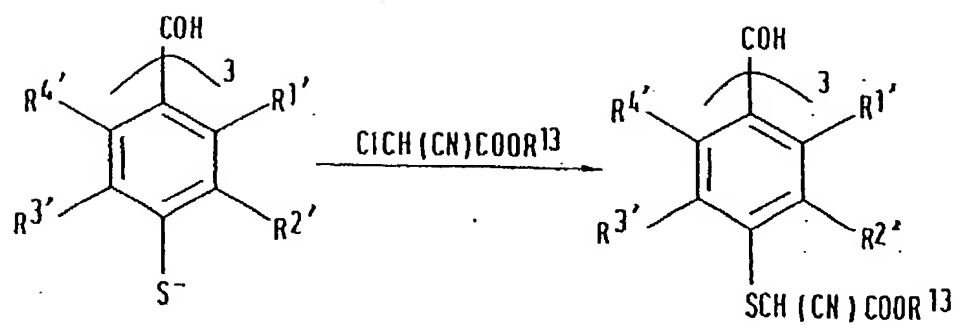
(xiv)



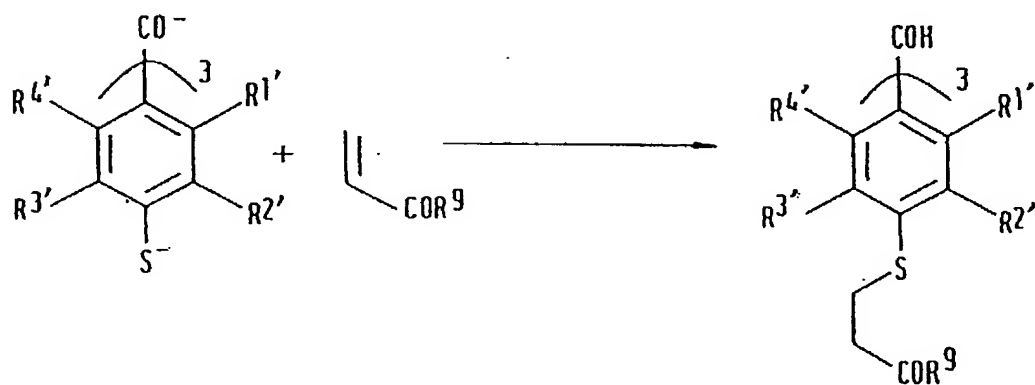


41

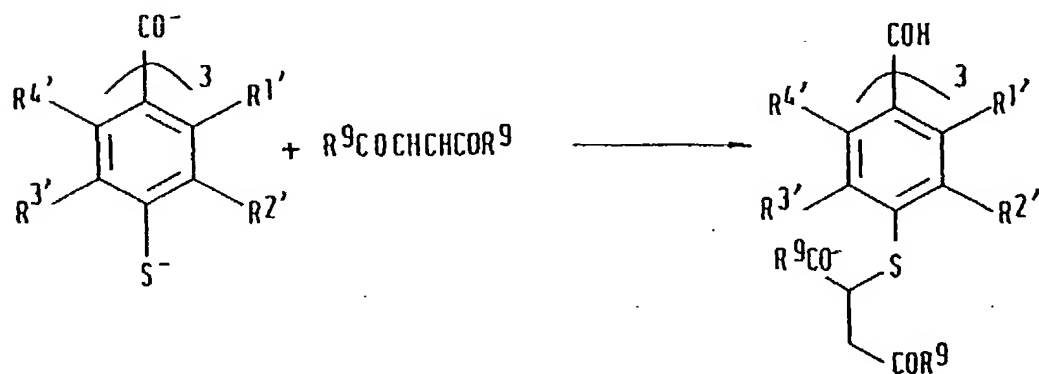
(xix)



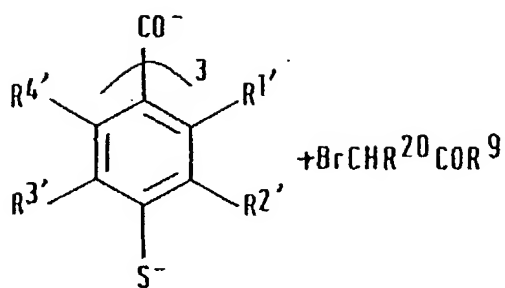
(xx)



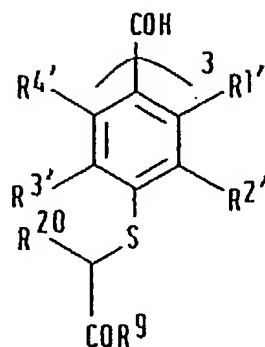
(xxi)



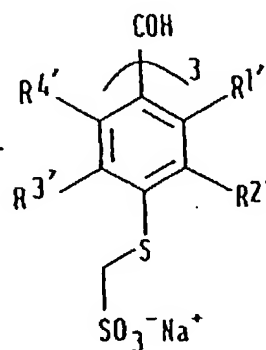
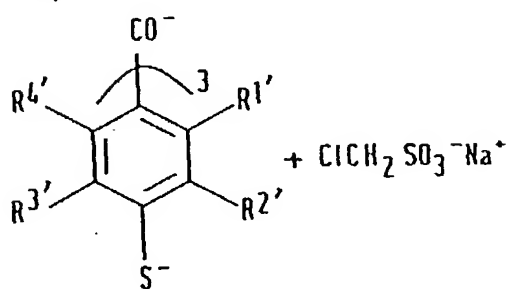
(xii) 43



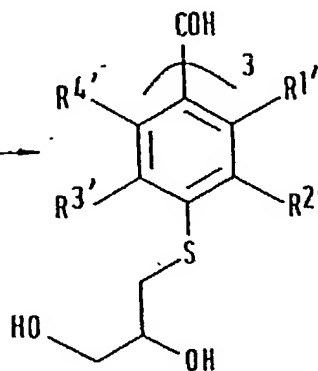
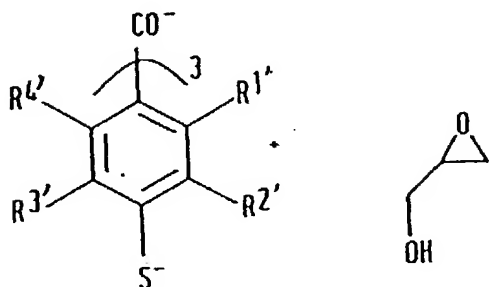
44



(xiii)



(xiv)



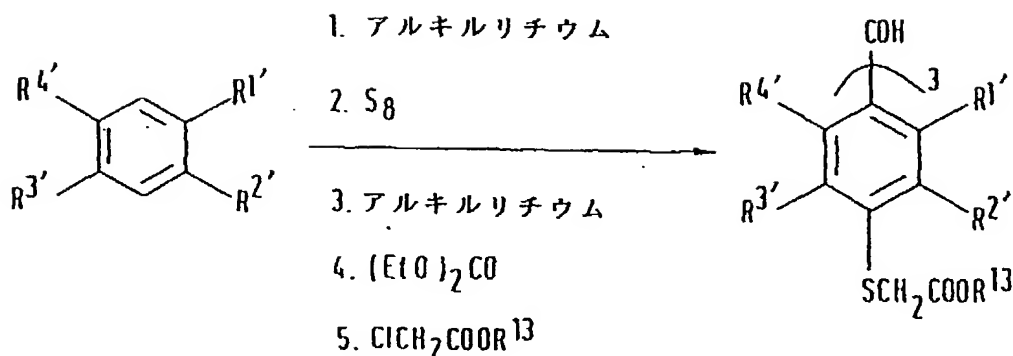
前記スキーム (i) ~ (xiv) の各々において、 R_1' ~ R_4' は場合によって保護された基 R_1 ~ R_4 であり、 R^5 は前に定義の通りである。特に好ましくは、 R_1' および R_2' および R_3' および R_4' は環形成基 $-\text{X}-\text{CR}^{7'2}-\text{X}-$ 、例えば $\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{O}-$ を表わし *

*でもよい。

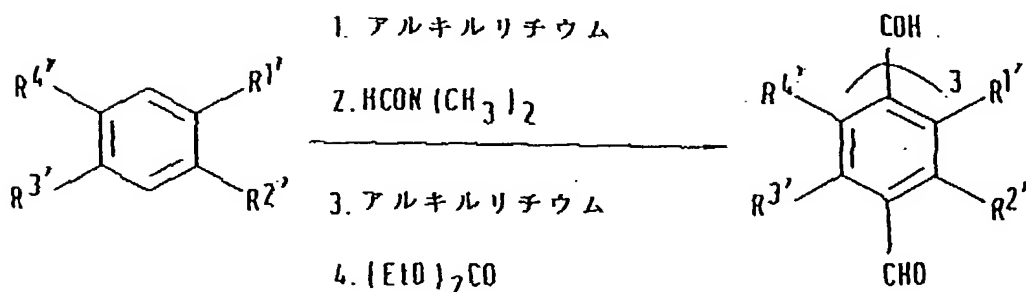
同様の操作は、置換基を複素環式 Ar^{12} 基上へ導入するために使用してもよい。

トリアリールメチルラジカル前記物質の「ワンポット」合成のスキームの例を、以下に示す。

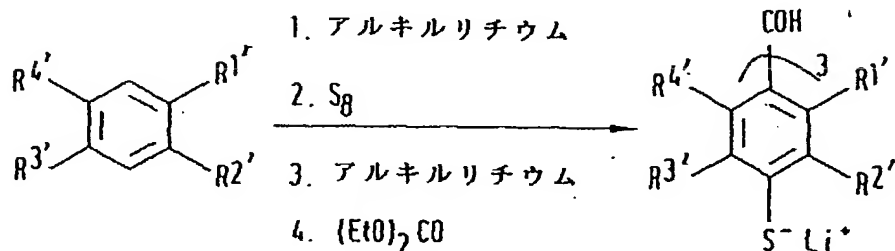
(a)



(b)

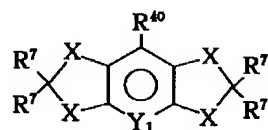


(c)



前記のように、本発明に従って使用するのに特に興味深い群のラジカルとしては、式・C(Ar¹²)₃（式中、1、2または3個のAr¹²基は、中央の5～6員の炭素環式または複素環式芳香環を含み、この環は2個の5員縮合環を有し、これらの各縮合環は酸素および硫黄から選ばれた2個の環ヘテロ原子を含む）の化合物が挙げられ

*

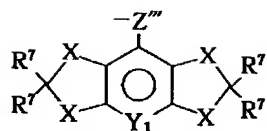


(XL)

〔式中、XおよびR⁷は前に定義の通りであり、Y¹は基C、H、N、CCOOR⁵、CSR⁵、CMまたはCMであり、R⁵およびMは請求の範囲第6項に定義の通りであり、R⁴⁰は水素原子、または場合によって置換されたヒドロキシル、メチルまたはホルミル基、または次式

この構造を有する「単量体」および「二量体」化合物は、ラジカル前駆物質の製造に特に有用であり、従って更に他の一面において、本発明は、中央の5～6員の炭素環式または複素環式芳香環を含み、この環は2個の5員縮合環を有し、これらの各縮合環が酸素および硫黄から選ばれた2個の環ヘテロ原子を含む、三環式化合物を提供する。このような化合物の特に好ましい態様は、式XL

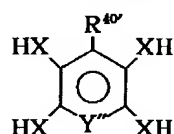
*



(式中、Z''' はCHOH、C=OまたはCHHalであり、Halはハロゲン原子である)の基である)の化合物、またはそれらの塩である。

式XLの特に好ましい化合物としては、各Xが酸素、各R⁷が場合によってヒドロキシル化されたメチル、Y¹がN以外であるものが挙げられる。

また、本発明は、別のアスペクトにおいて、式XL I



(XLI)

(式中、R^{40'} およびY'' は請求の範囲第23項に定義のような基R⁴⁰およびY¹または保護されたこのような基であり、Xは請求の範囲第23項に定義の通りである)の化合物を、酸化条件下で式(R^{7'})₂CX(式中、R^{7'}は請求の範囲第23項に定義のような基R⁷または保護されたR⁷基である)の化合物と縮合させ、場合によって式XL II



(XLII)

の化合物を還元した後に(例えば、Fe/HClを使用)、必要ならば保護基を除去して式XL Iの出発物質を生成することからなる、式XLの化合物の製法を提供する。

ESREMRIにおける用途のために、不活性炭素フリーラジカルを好都合には、通常の医薬担体または賦形剤と一緒にコントラスト媒体に処方する。本発明に従って調製されるか使用されるコントラスト媒体は、不活性フリーラジカル(またはラジカル形成が投与直前に行われる場合には非ラジカル前駆物質)に加えて、処方助剤、例えば医学または獣医学における治療/診断用組成物に普通のものを含んでもよい。従って、この媒体は、例えば可溶化剤、乳化剤、年度増大剤、緩衝剤などを包含してもよい。この媒体は、非経口的(例えば静脈内)または腸内的(例えば経口)適用、例えば外部排出管を有する体腔(例えば胃腸管、膀胱および子宮)への直接適用、または心血管系への注射または注入に好適な形であってもよい。しかしながら、生理的に許容可能な媒体中の溶液、懸濁液および分散液が、一般に好ましい。

検体環境に比較的不安定または不溶性であるフリーラジカルは、包封化することができ、例えばフリーラジカルが安定である媒体を含有する耐胃液性カプセルとして包封することができる。或いは、ラジカルは、可溶性カプセル中に包封された凍結乾燥粉末として提供することもできる。このような調製物は、好都合には、生体内使用のすぐ前に溶解される。

生体内診断画像形成で使用するために、好ましくは実質的に等張性であるコントラスト媒体は、好都合には、画像形成帯中のフリーラジカル濃度が1 μM~10mMになるのに十分な濃度で投与される。しかしながら、正確な濃度および投与量は、勿論、毒性、コントラスト剤の器官標的能力、投与ルートなどの一連の因子に依存する。フリーラジカル之最適濃度は、各種の因子間のバランスを表わす。一般に、最適濃度は、大抵の場合に0.1~100 mM、好ましくは0.2~10mM、特に0.5~5mMの範囲内にある。静脈内投与用組成物は、好ましくは10~1000mM、特に50~500mMの濃度のフリーラジカルを含有する。イオン性物質の場合には、濃度は、特に好ましくは50~200 mM、特に130~170mMの範囲内にあり、そして非イオン性物質の場合には、200~400mM、特に290~330mMの範囲内にある。しかしながら、尿路または腎臓または胆管系の画像形成の場合には、イオン性物質については例えば10~100mM、非イオン性物質については20~200mMの濃度を有する組成物を、多分使用できる。更に、散乱塊注射(bolus injection)の場合には、濃度は、好都合には0.1~100mM、好ましくは5~25mM、特に好ましくは6~15mMであってよい。

添付図面、第1図は、本発明に従って生成させた磁気共鳴画像を示す。詳細には、トリス(2,2,6,6-テトラメチルナトリウム-8-カルボキシレートメチルチオベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール)メチル(実施例11のラジカル)を含有するコントラスト媒体を経口投与した後のラットを通しての冠状スライスが示されている。胃腸管は、非常に明瞭に見ることができる。

第1図中

- 1は胃を示し;
- 2は腸を示し;
- 3はラットの頭端部を示し;
- 4はラットの尾端部を示し;
- 5はラットの右側を示し;
- 6はラットの左側を示す。

画像は下記条件下で得た。

a) TR=0.5秒、UHF照射時間=0.38秒、256励起(256×256マトリックス)。スライス厚さ1cm。視野25cm。フリップ角度90°(SR)。単一エコー(グラジエント)。TE=30ms。単一スライス。1.平均。

b) 機器パラメーターは次の通りであった。

50 プロトン周波数417kHz(H=100G) UHF周波数=274MHz

z. UHF共鳴子は、非常に低い負荷 $Q \leq 10$ (ラット200g) および約1リットル (直径10cm) の容量を有していた。印加されたUHF出力は $\leq 30W$ であり、その小部分のみが動物にデポジットされた ($< 1/10$)。プロトンコイルは、直径126cmを有し、従ってラットに負荷した時に非常に低いフィリングファクターを有していた (5cm)。このコイルのQ値は、高かった (> 1000) が、UHF共鳴子と動物との両方に加えた (loaded) 時には500未満に減少した。

c) シグナル/ノイズ (S/N) 比は、約100であった。

コントラスト媒体の経口適用容量は約5mlであり、ラジカル濃度は0.5mM未満であった。

コントラスト媒体が投与されていない増大されていない画像においては、S/N比は 10^{-3} であって、ディテールをバックグラウンドノイズから区別できない画像が生じた。

本発明を下記の限定されない実施例によって更に説明する (部および比率は、特に断らない限り、重量単位であり、温度は $^{\circ}C$ 単位である)。

実施例1

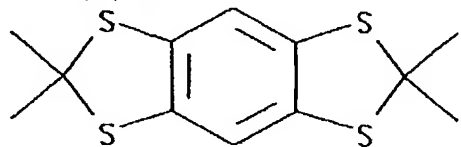
2,5-ジメルカプト-1,4-ジヒドロキシベンゼン

乾燥ジエチルエーテル150ml入りの3首フラスコ内で外部を冷却しながらアンモニアを凝縮させた (約200mm Hg)。次いでこの液体に、2,5-ジベンジルメルカプト-p-ベンゾキノン9.0g (0.0256mol) を溶解した。細片状に切断したナトリウム (5.9g, 0.256mol) を、充分撹拌しながら少量ずつ加えた。さらに2.5時間撹拌したのち、無水エタノール (20ml) を加え、アンモニアを蒸発させた。反応生成物に水 (170ml) を加え、エーテル30mlで2回抽出した。次いで水相を濃塩酸でpH 1-2に酸性化し、エーテル80mlで3回抽出した。エーテル抽出分を集め、乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を蒸発させると、綿毛状の淡褐色の光沢を有する残留物4.3g (90%) が残った。

MS (泥状生成物): m/e 462 (42% M⁺) 447 (5% M⁺-15)

実施例2

2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジチオール



1,3,5,7-テトラチア-S-インダセン-2,5-ジオン (4.0g, 0.016mol, Larsen and Bechgaard J. Org. Chem. 52:3287 (1987) に従って調製した) を、メタノール中の1Mナトリウムメトキシド溶液60mlに懸濁させ、透明溶液が生成するまで常温で1/2時間撹拌を続けた。次いでこの反応混合物を蒸発乾固し、残留物を5Nの塩酸でpH

1に酸性化した。水相をメチレンクロライド70mlで3回抽出し、有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を蒸発させると、淡黄褐色の結晶性残留物が残った。これを乾燥トルエン50mlに懸濁させ、アセトン3mlおよびフッ化硼素酸エーテル化物 ($HBF_4 \cdot Et_2O$) 2.5mlを加えた。この混合物を常温で5時間撹拌し、1昼夜還流させた。次いでこの反応混合物を、冷炭酸水素ナトリウム飽和溶液100ml中に注いだ。相分離し、有機相を水30mlで洗浄し、水相をメチレンクロライド40mlで逆抽出した。有機相を集め、乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を蒸発させると、淡黄色結晶性残留物4.1g (92%) が残った。

IR (フィルム): 2960, 2920 cm^{-1} ,

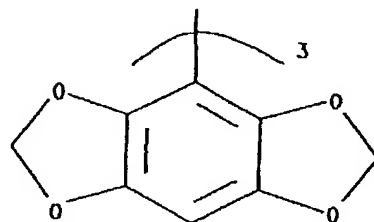
^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.88 (CH_3 , 12H); 7.02 (芳香族性H, 2H) ppm

MS: m/e 286 (14% M⁺)

実施例3

トリス (ベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール

COH



F. Dallacker et al. Liebigs Ann. Chem. 725, 99-105 (1969) に従って調製したベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール3.2gを、アルゴン下で乾燥エーテル100mlに溶解した。氷-アセトンで $-15^{\circ}C$ に冷却後、ヘキサン中の2.5Mブチルリチウム溶液10ml (Aldrich) を、シリンジから加えた。冷却浴を取り去り、この混合物を2時間撹拌した。ジエチルカーボネート0.8ml (0.0068mol) を加えると、温度がわずかに上昇し、黄褐色に色が変化した。この混合物を室温で一晩撹拌した後、氷水150mlに注ぎ、 CH_2Cl_2 75mlで3回抽出した。この有機相を水100mlで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して蒸発乾固した。収量: 2.96g (88%)、融点: $125^{\circ}C$ (不鮮明)

^1H-NMR ($CDCl_3$) δ : 5.75 (CH_2 12H); 6.25 (芳香族性H, 3H) ppm

MS: m/e 524 (100% M⁺)

対応するラジカルは、そのESRスペクトルにおいて、線幅500mGを示し、5時間のUHF出力で8のオーバーハウザー増加を示した。

実施例4

1,2,4,5-テトラヒドロキシベンゼン [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール

2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン14g (0.10mol) を、96%エタノール100mlに懸濁させた。10%Pd/C 0.1gを N_2 下に加え、0.10mol H_2 が吸収されるまでParr

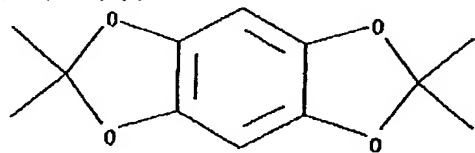
51

装置で(常法による)40Psigで還元した。

この暗色の反応混合物をろ過して触媒を除去し、蒸発乾固すると、生成物が定量的収率で得られた。

実施例5

2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール



実施例4に従って調製した1,2,4,5-テトラヒドロキシベンゼン18.6g(0.13モル)とアセトン70ml(58.6g、1.0モル)とを、テトラヒドロフラン1ℓに溶解した。激しく攪拌したこの混合物に、 P_2O_5 (1.18モル)168gを少量ずつ、できるだけ速く加えた。混合物を4時間加熱還流した。室温に冷却した後、固形物を減圧ろ過し、エーテル0.5ℓで洗浄した。合併したろ液を K_2CO_3 10gで処理し、1時間攪拌し、ろ過し、蒸発乾固すると、黄褐色の油状固形物が得られた。この生成物を石油エーテルとともに磨砕し、デカントし、蒸発させると、融点122℃の表題の化合物13.8g(48%)が白黄色結晶として得られた。この生成物は、少量の石油エーテルから再結晶することができる。

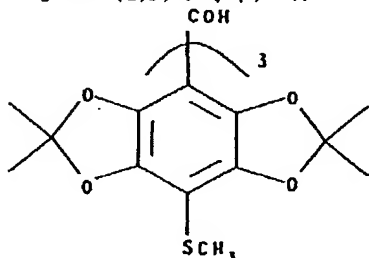
1H -NMR($CDCl_3$) δ :1.65(CH_3 ,12H);6.75(芳香族性H,2H) ppm

^{13}C -NMR($CDCl_3$) δ :25.49(CH_3);92.75(芳香族性CH);117.81(CMe_2);140.43(芳香族性C) ppm

MS:m/e 222(90% M^+), 207(100% $M^+ - 15$)

実施例6

3-メチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール



実施例5に従って調製した2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール1.1g(0.005モル)を、アルゴン下で乾燥エーテル25mlに溶解し、室温でヘキサン中の2.5Mブチリチウム溶液2.2mlで処理した。1時間後、ジメチルジスルフィド0.52g(0.0055モル)を加え、この混合物を室温で一晩攪拌した。次いで反応混合物を氷水50ml中に注いだ。相分離し、水相をエーテル50mlで抽出した。合併した有機相を2MのNaOH 50mlで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥して蒸発させると、1.1g(82%)が融点108℃の白色結晶として得られ

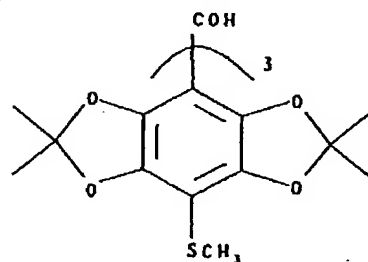
52

た。この生成物は、少量のメタノールから再結晶することができる。

1H -NMR($CDCl_3$) δ :1.67(CH_3 ,12H);2.45($-SCH_3$,3H);6.26(芳香族性CH,1H)

実施例7

トリス(8-メチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール)メタノール



10

20

30

40

50

実施例6に従って調製した3-メチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール6.2g(0.0235モル)を、アルゴン下で乾燥エーテル150mlに溶解した。この溶液を、ヘキサン中の2.5Mブチリチウム溶液10ml(0.025モル)を加えながら氷-メタノール浴中で冷却し、次いで室温で攪拌しながら1時間放置した。ジエチルカーボネート0.95ml(0.0078モル)を加えた。

18時間後、反応混合物を氷水200mlに注ぎ、 CH_2Cl_2 75mlで3回抽出した。有機相を H_2O 100mlで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、蒸発乾固すると、黄色固体約5gが得られた。この生成物を少量の冷石油エーテルとともに磨砕し、ろ過すると、融点>260℃の表題の化合物2.1g(32%)が黄色結晶として得られた。

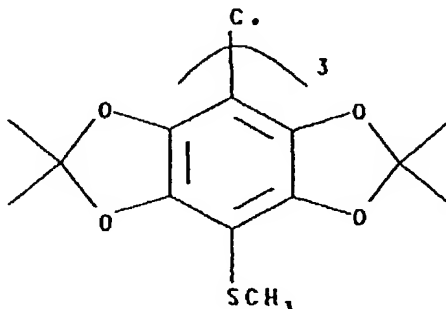
1H -NMR($CDCl_3$) δ :1.51(CH_3 36H);2.40(SCH_3 ,9H);4.20(OH,1H) ppm

^{13}C -NMR($CDCl_3$) δ :17.28;25.48;72.56;99.87,111.97;138.71;140.97

MS:m/e 830(80% M^+), 714(100% $M^+ - 116$)

実施例8

トリス(8-メチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール)メチル



トリス-(3-メチルチオ-2,2,6,6-テトラメチル

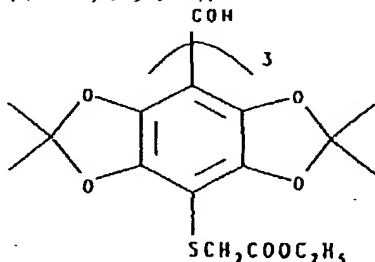
53

ベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メタノール250mg (0.3ミリモル、実施例7) を、アルゴン下で乾燥THF 50ml (Al₂O₃、スーパー I、塩基性) に溶解した。0.5gCrCl₂、次いでBF₃ エーテル化物0.5ml を、激しく攪拌した混合物に加えた。15分後、反応混合物を4MのNaOH 50ml に注いだ。有機相を分離し、SiO₂ の短いカラムに通してろ過し、乾燥エーテルで溶離した。この暗紫色溶液を蒸発乾固すると、表題の化合物176mg (71%) が黒色粉末として得られた。この物質のテトラヒドロフラン中の溶液は、Evansの方法 (J. Chem. Soc. 2003 (1959)) によれば、41% のラジカルを含むことを示した。

MS:m/e 814 (60% M⁺-1)

実施例9

トリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メタノール



テトラヒドロフラン (THF、HPLC-グレード) 50ml 中の実施例5のベンゾビスジオキソール2.25g (0.010モル) を、ドライアイス-アセトン浴中で-80℃に冷却した。2.5Mのn-ブチルリチウム4.4ml (1.1当量) を加え、この混合物を常温になるまで放置した。約15分後、硫黄 (S₈) 0.35g を1回で加えた。約20分後に硫黄は反応しており、この褐色溶液を-80℃に冷却し、2.5Mのn-ブチルリチウム4.5ml で処理した。冷却浴を取り去り、温度が再び常温に上昇するまで放置した。約20分後、曇った懸濁液が得られた。ジエチルカーボネート0.4ml を加えた。

1時間後、クロロ酢酸エチルエステル5.5ml (0.05モル) を1度に加えた (わずかに熱が発生)。反応混合物は、非常に暗色にかつ均質になった。CHCl₃でのTLCにより、二量体ケトン (および他の生成物) とともに「三量体」が形成されたことが示された。さらに1/2時間後、反応混合物を氷水200ml に注ぎ、ジエチルエーテル75ml で3回抽出した。

有機相をH₂O 50ml で2回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、蒸発乾固すると、橙色油状物が得られた。溶離液としてCHCl₃-ジエチルエーテルを用いてシリカ上でこの油状物を分離した。

溶剤を蒸発させると、橙色油状物 (極めて粘稠) 1.46g が得られた。収率:42%。この生成物は、¹H-NMR、¹³C-NMR および質量分析により確認された。

54

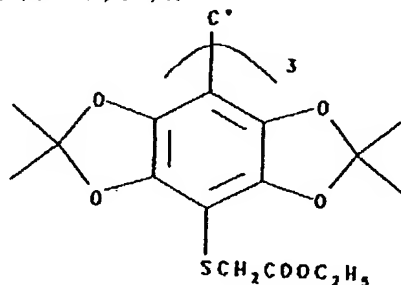
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.22 (t) (CH₃, 9H); 1.50 (CH₃, 36H); 3.57 (CH₂, 6H); 4.1 (CH₂, 6H) ppm

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 14.10; 25.44; 35.49; 61.22; 96.64; 112.45; 117.77; 138.67; 141.25; 169.016 ppm

MS:m/e 1417 (10%, M⁺-1)、1031 (30% M⁺-15)

実施例10

トリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メチル



実施例9に従って調製したトリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メタノール250mg を、THF (HPLC-グレード) 約100ml に溶解し、250ml の分離ロートに入れた。この溶液に速いアルゴン流を通してバブリングさせた。CrCl₂ 200mg、次いでBF₃-ジエチルエーテル0.4ml を加えた。5分後にジエチルエーテル75ml 加え、この混合物を75ml H₂O で2回、そして2MのNaOH 74ml で1回抽出した。暗色有機相を5cmのSiO₂ を通してろ過し、ジエチルエーテルで溶離し、真空中で蒸発乾固すると、暗褐色油状物が得られた。この油状物は、メタノール5ml を加えると徐々に固化し、黒褐色結晶177mg が得られ、これを石油エーテルで洗浄した。

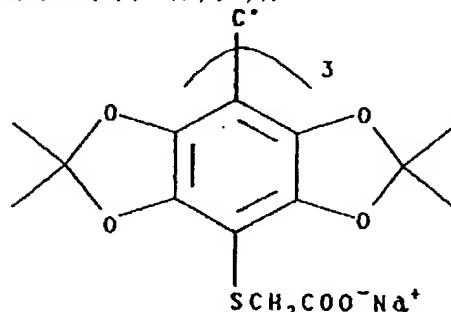
ラジカル含量:60% (NMR-Evans法)

ESRトルエン中0.2Mm:7本線A_{CH2}:66ミリガウス

線幅:33ミリガウス

実施例11

トリス (2,2,6,6-テトラメチルナトリウム-8-カルボキシレートメチルチオベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メチル



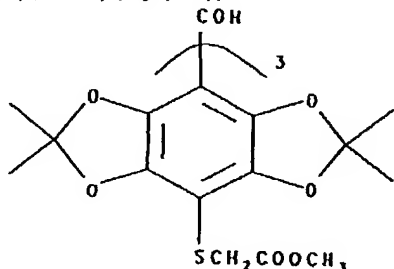
実施例10に従って調製したトリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2

55

—d:4,5—d'] ビス (1,3) ジオキソール) メチル70mgを、メタノール2ml中でNaOH/H₂O 120μg (0.019g NaOH) とともに0.5時間超音波処理した。試験試料(数滴)を水で希釈し、ジエチルエーテルを加えた。エーテル相には色は生じなかった。この加水分解混合物を蒸発乾固すると、表題の化合物53ミリグラムが得られた。

実施例12

トリス (8-メトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メタノール



実施例5のベンゾビスジオキソール11.38g (0.051モル) を、アルゴン下でHPLCグレードのテトラヒドロフラ250mlに溶解し、ドライアイスで-45℃に冷やした。2.1Mのn-ブチルリチウム26.2ml (0.055モル) をシリンジで約1分かけて加えた。温度は-30℃に上昇し、冷却浴を取り去り、混合物を攪拌しながら30分間放置した。-30℃に冷却し、S₈ 1.75gを1回で添加した。冷却浴を取り去ると、35分後に温度は0℃に上昇し、硫黄との反応は終了した。この混合物を-40℃に冷却し、n-ブチルリチウム26.2mlを1回で加えた。冷却浴を取り去ると、ちょうど0℃以上でわずかに着色した懸濁液が生成した。1時間後に温度が15℃まで上がると、白色の懸濁液が生成し、これを次いで-20℃に冷却し、ジエチルカーボネート2ml加えた。この混合物は、黄色から緑色を経て褐色に色が変化した。冷却浴を取り去ると、1時間後に温度は+20℃に上昇し、これを再び-10℃に冷却し、クロロ酢酸メチルエーテル10mlを加えた(発熱的)。冷却浴を取り去ると、混合物は均質でかつ極めて暗色になった。1/2時間後、反応混合物を氷水(500ml)に注ぎ、酢酸20mlを加えた。ジエチルエーテル300mlを加え、相分離した。水相を追加のジエチルエーテルで抽出した。有機相をK₂CO₃(無水)1gとともに15分間攪拌し、デカンテーションし、H₂O 200mlで2回洗浄し、MgSO₄で乾燥し、蒸発させた。次いでこれを、“TLC-SiO₂”-カラム上でCHCl₃/CH₂Cl₂/ジエチルエーテルを用いて分離した。フラクション3(ジエチルエーテル相)は生成物9.6g (57%) を含有していた。シクロヘキサンから結晶化すると、黄色結晶性粉末2.5gが得られた。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.485 (CH₃, 36H); 3.65 (OCH₃, 9H); 3.54 (CH₂, 6H) ppm

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 25.25; 35.31; 52.23; 72.41; 96.4

56

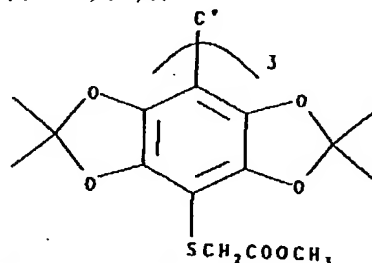
3; 112.42; 117.71; 138.57; 141.22; 169.43ppm

MS: M/e 1004 (70% M⁺); 988 (50% M⁺ - 16)

実施例13

トリス (8-メトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メチル

10



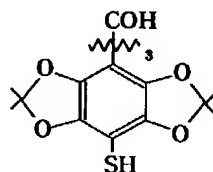
20

実施例12に従って調製したトリス (8-メトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メタノール1.0を、分液ロート中でTHF (HPLC-グレード) 150mlに溶解した。CrCl₂(無水) 1.0gで加え、速いアルゴン流を溶液に通した。BF₃/ジエチルエーテル2mlを加え、次いで10分後にジエチルエーテルを加えた。無機塩をH₂Oと2MのNaOHで抽出した。有機相を短いSiO₂カラムに通してろ過し、褐色油状物を取り出した。これをメタノール約20mlに溶解し、半量の水で沈澱させ、ろ過し、真空乾燥すると、黒褐色粉末0.78gが得られた。

実施例14

トリス (8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール) メタノール

30

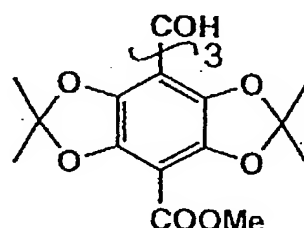
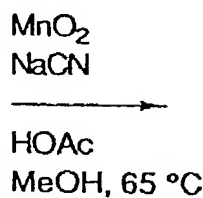
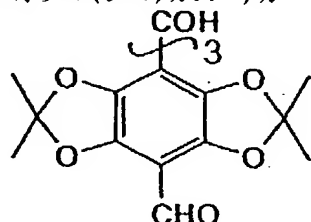


40

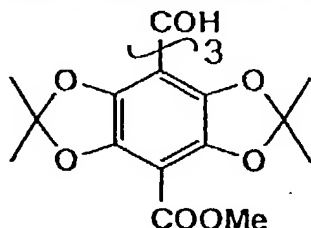
実施例5のベンゾビスジオキソール4.5gをTHF (HPLC-グレード) 約100mlに溶解し(窒素下)、ドライアイス-アセトン浴中で-78℃に冷却し、2.5Mのブチルリチウム(BuLi) (ヘキサン中) 85mlを加えた。BuLiの最初の数滴で瞬間的に赤色への色の変化が観察されたが、この色はほとんどすぐに非常に薄い黄色に変化した。冷却浴を取り去った。20分後に反応混合物を一時的に冷却し、S₈(粉末) 0.64gを1回で加えた。冷却浴を取り去ると、硫黄の粒子がちょうど0℃以下で反応するにつれて色が淡黄色に変化した。反応混合物を常温でなお30分攪拌しながら放置した。-78℃に冷却した後、2.5MのBuLi 2.5mlを加えた。室温で1時間攪拌後、希薄な白色スラリーが生成した。これを-78℃に冷却し、ジエチルカーボネート0.81mlを徐々に添加した。混合物を常温で

57

攪拌し続けると白色懸濁液は濃厚になり、黄色から褐色に色が変化した。1.5時間後、 NaH_2PO_4 約30gを含む N_2 で飽和にしたジエチルエーテル100mlに、反応混合物を注いだ。相を分離し、水相をジエチルエーテル100mlで1回抽出した。合併した有機相を、 NaH_2PO_4 約15gを含む水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、ろ過し、真空蒸発すると、かさばった半固形物5.0gが得られた。この生成物をジエチルエーテル約20mlに溶解し、これはヘプタンで徐々に沈澱させ、ろ別し、真空中で蒸発させると、黄色粉末4.55gが得られた。この粉末をTLC-シリカ60M (Merck) で 10 精製した。この物質1gをジエチルエーテル20mlに溶解し、フラッシュカラム (ジエチルエーテル-ヘプタン *



トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イソ) メタノール (1.26g, 1.62ミリモル、(トリス 2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (実施例44参照) と nBuLi とのDMF中での反応により調製した) を、乾燥メタノール (80ml) に溶解した。この溶液に MnO_2 (18.9g, 217ミリモル)、 NaCN (1.26g, 25.7ミリモル) および酢酸 (HOAc) (1.26ml) を加えた。反応混合物を40時間65℃に加熱し、次いでセライトを通してろ過し、ろ液を蒸発乾固した。残留物を CH_2Cl_2 (100ml) と 30 水 (40ml) との間に分配した。有機相をさらに水30mlで2回洗浄し、有機相を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を蒸発させると、黄褐色の残留物が得られた。これをポンプで引いてさらに乾燥した。残った泡状物を、 SiO_2 を充填したカラムでクロマトグラフィーにかけ、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ (4:1) で溶離した。純粋な生成物を含むフラクショ※



実施例15のエステルであるトリス (8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (0.30g, 0.34ミリモル) を MeOH (10ml) に溶解し、 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (2.32Mの NaOH 溶液) に溶解した NaOH (0.41g, 1.02ミリモル) をpHが7に達するまで添加した。全量でこの塩基性溶液を0.44ml使用した。溶解性が問題となる★50

58

* (7:3) 中の SiO_2 400ml) に向け、最初の黄色帯が現れるまでジエチルエーテルで溶離すると、収量0.20gのほとんど無色に近い黄色の結晶性固体が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (CH_3); 3.25 (SH); 4.10 (OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 25.48; 72.33; 93.55; 110.66; 117.51; 138.26; 138.54

実施例15

トリス (8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール

20※ンを集め、溶剤を蒸発させると、純粋なトリス (8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール1.1g (77%) が得られた。

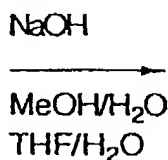
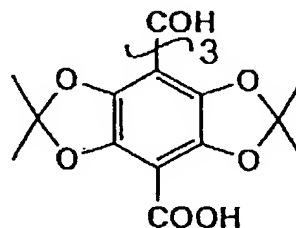
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.44 (CH_3 , 36H, s); 3.78 (OCH_3 , 9H, s); 4.24 (OH , 1H, s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 163.4 ($\text{C}=\text{O}$); 140.5; 139.2 (芳香族性 $\text{C}-\text{O}$); 118.3 (脂肪族性 $\text{O}-\text{C}-\text{O}$); 115.0 (4重項 $\text{C}-$ 置換芳香族性); 99.1 (4重項 $\text{p}-\text{C}-$ 置換芳香族性); 72.6 (4重項 脂肪族性 $\text{C}-\text{O}$); 51.9 (OCH_3); 25.5 (CH_3)

MS (サーモスプレー): $\text{M}^+ + 23$ (Na) 888; 889

実施例16

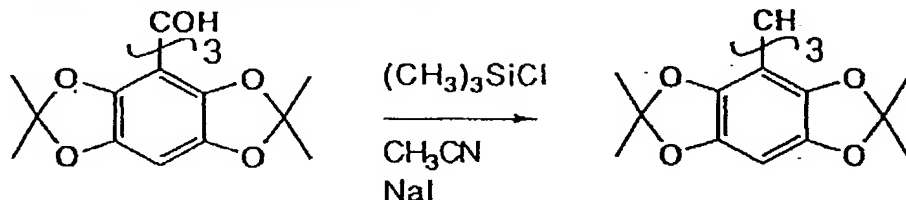
トリス (8-カルボキシル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール



★ため真空中で MeOH を蒸発し、 THF (3.5ml) を加えた。反応混合物はこの処理により透明になった。12時間後、反応混合物は濁り、沈澱が生成した。この沈澱を水 (10ml) を加えて溶解した。 THF を減圧下で蒸発させ、水 (3×10ml) を加え、水相をエーテル (10ml) で抽出した。有機相を分離し、水相を2Mの HCl で酸性化した (pH 5)。黄色の沈澱が生成し、水相をエーテル (3×20ml) およ

び CH_2Cl_2 (30ml) で抽出した。有機相を集め、乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を蒸発すると、生成物であるトリス (8-カルボキシ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノールがわずかに黄褐色味を帯びた残留物 (0.25 g, 87%) として得られた。この生成物は、UV (254nm) 検出器を用いるHPLC (C_{18} 、イオン ペア (テトラブチルアンモニウムアセテート) クロマトグラフィー ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$) によれば、少量不純物を含んでいた (同じ吸光度で評価して約2%)。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 300MHz) δ : 1.26 (CH_3 , 36H, s); $^{13}\text{C-NMR}$



トリメチルシリルクロライド (68.1ml, 539ミリモル) とヨウ化ナトリウム (81.0g, 540ミリモル) とをアセトニトリル (500ml) 中で混合し、トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (62.4g, 90.2ミリモル, 実施例44) を、室温で充分攪拌しながら加えた。この反応フラスコは、光が入るのを防ぐためアルミニウムホイルで囲んだ。24時間攪拌後、反応混合物を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (水 2 ℓ 中 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 70g) 2 ℓ 中に注いだ。黄色の沈澱が生成し、これをろ別し、吸引しながらフィルター上乾燥するまで放置した (2時間)。生成物を i-PrOH とともに2度磨砕し、ろ過し、冷ジソプロピルエーテル (15ml) で洗浄すると、生成物であるトリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン54.1g (88%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.47 (CH_3 , 36H, s); 5.42 (CH , 1H, q, J=0.37Hz); 6.20 (芳香族性H, 3H, d, J=0.37Hz)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 139.5; 139.8 (芳香族性 C-O);

116.7 (脂肪族性 O-C-O); 107.6 (4重項 芳香族性);

90.7 (芳香族性 C-H); 30.7 (C-H); 25.3 (CH_3)

MS (EI): m/z 16 (676, 100%); m/z 15 (678, 40%); 338.5 (70%)

実施例18

トリス (8-カルボキシル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタンおよびビス (8-カルボキシル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス

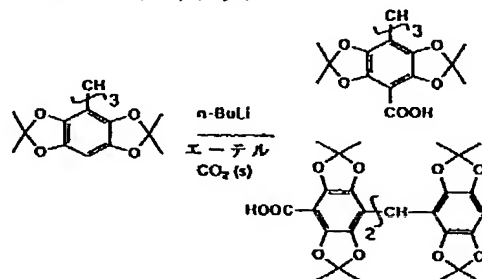
*MR (D_2O , 300MHz) δ : 169.6 (C=O); 138.9; 138.8 (芳香族性 C-O); 118.2 (脂肪族性 O-C-O); 111.9 (4重項 C-置換芳香族性); 105.9 (4重項 p-C-置換芳香族性); 72.1 (4重項 脂肪族性 C-OH); 24.6 (CH_3)

IR (KBr, cm^{-1}): 3450 (OH-伸縮 ブロード); 1670 (C=O伸縮 s)

実施例17

トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン

※ (1,3) ジオキソール-4-イル) - (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン



トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン

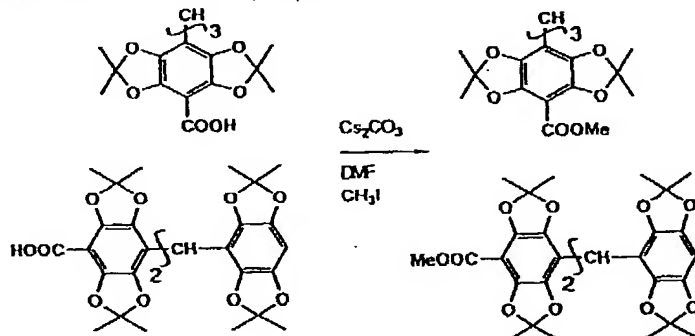
(1.65g, 0.244ミリモル, 実施例17) を、乾燥ジエチルエーテル (150ml) に溶解した。n-BuLi (5.86ml, トルエン中2.5M, 1.465ミリモル) を2回に分けて加え (2/3と1/3)、混合物の温度を40℃に上げた (エーテルを還流させた)。この温度に15~20分保った後、混合物を CO_2 (s) 上に注ぎ一晩放置した。水 (90ml) を加えて固形残留物を溶解した。水相をエーテル (50ml) で洗浄した。次いで水相を2MのHClでpH 1~2に酸性化し、生成した黄褐色沈澱をろ別し、水 (7ml) で洗浄し、乾燥した。 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (4:1) を用いるRP-TLC (SiO_2 RP18: ガラスプレート) は、主に2つのスポットを示した (それぞれ $R_f=0.51$ および0.81のジ酸およびトリ酸)。生成物であるトリス (8-カルボキシル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタンは、混合物 (1.43+0.10=1.53g (酸の原料)) から分離されなかったが、さらに精製せずにエステル化反応またはアミド化反応に用いられた。これらの反応の生成物はクロマトグラフィーで分離

できる。

実施例19

トリス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンおよびビス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンの酸混合物(3.0g、0.36ミリモル、実施例18)を、乾燥DMF(70ml)に溶解し、Cs₂CO₃(9.8g、30ミリモル)を加えた。この混合物を1.5時間70℃に加熱し、室温に冷却し、35℃で40時間充分に撹拌しながらCH₃I(6.74ml、108ミリモル)を加え、反応混合物をろ過し、溶剤(DMF)を減圧で蒸発させた。残留物をCH₂Cl₂(200ml)と水(70ml)との間に分配させた。有機相をさらに水(70ml)で抽出した。水相をCH₂Cl₂(70ml)で逆抽出した。有機相を飽和NaHCO₃溶液で抽出し、乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を蒸発させると、淡褐色結晶状の残留物3.05gが残った。この残留物をセミアプレタイプ逆相カラム(内径30cm、10μmのKromasil, C8を充填)でクロマトグラフィーにかけ、CN/H₂O(75:25)で溶離した。

トリス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンおよびビス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンの収量は1.70g(55%)。



* ポニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-(2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン

※ ¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.53 (s, CH₃, 36H); 3.87 (s, OCH₃, 9H); 5.42 (s, CH, 1H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz) δ: 163.8 (C=O); 140.1; 140.0 (芳香族性C-O); 118.4 (脂肪族性O-C-O); 110.3 (4重項 芳香族性C); 98.5 (p-置換4重項 芳香族性); 51.8 (OCH₃); 31.3 (C-H); 25.5 (CH₃)

MS (サーモスプレー: M⁺ + 23 (Na)) 873

ビス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-(2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンの収量は0.60g(20%)。

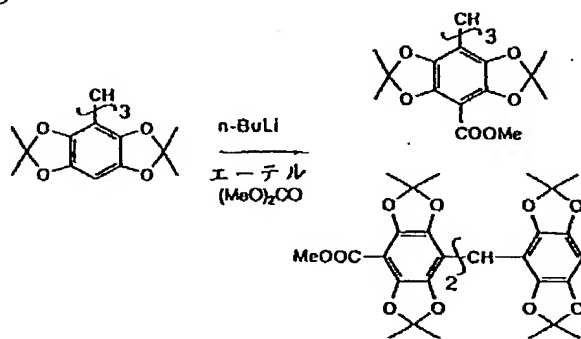
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 1.47 (s, CH₃, 12H); 1.53 (s, CH₃, 24H); 3.87 (s, OCH₃, 6H); 5.42 (s, CH, 1H); 6.21 (s, 芳香族性H, 1H)

MS (サーモスプレー: M⁺ + 23 (Na)) 815

実施例20

トリス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンおよびビス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-(2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンの収量は1.70g(55%)。

※ (1,3)ジオキソール-4-イル)メタン

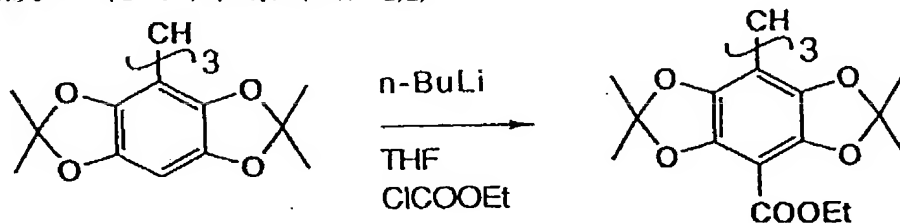


トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (3.00g, 4.40ミリモル、実施例17) をエーテル (100ml) に溶解し、 $n\text{-BuLi}$ (10.8ml, 27.0ミリモル) を加えた。混合物を20分間還流し、室温に冷却後、ジエチルカーボネート (5.60ml, 67.0ミリモル) を加えた。混合物は暗褐色に変化し、この反応混合物を室温で一晩撹拌した。水 (40ml) を加え、相分離した。水相を別のエーテル (50ml) で抽出した。有機相を貯め、乾燥してろ過し、溶剤を蒸発させると、半固形の褐色残留物が残った。これを SiO_2 カラム (0.04-0.063mm) でクロマトグラフィーにかけ、初めに石油エーテル/エーテル (1:4) で、次いでエチルアセテート (EtOAc) で溶離した。ジエステルであるビス (8-メトキシカルボニル-2,2,*

*6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) - (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (1.27g, 33.1%)、およびトリエステルであるトリス (8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (0.37g, 11%) が単離された。分光学的データについては実施例19を参照のこと。

実施例21

トリス (8-エトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン

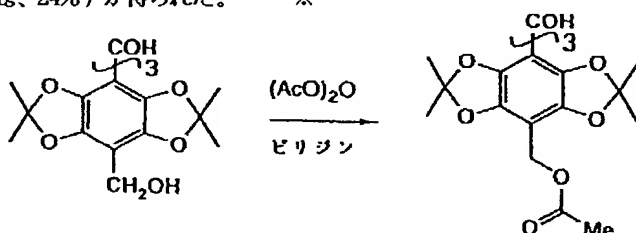


トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (1.35g, 2.0ミリモル、実施例17) を、 N_2 下で乾燥THF (400ml) に溶解し、温度を -40°C に下げ、 $n\text{BuLi}$ (4.86ml, 12.2ミリモル) を加え、温度を徐々に 0°C に上げた。混合物を -60°C に冷却し、THF (50ml) 中のエチルクロロホルメート (4.0, 36.7ミリモル) の溶液を加えた。この反応混合物を一晩放置し、実施例20に記載したようにして処理した。クロマトグラフィーにより、トリス (8-エトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (0.41g, 24%) が得られた。 ※

※ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 1.35 (t, Cl_3 , 9H); 1.52 (s, Cl_3 , 36H); 4.34 (q, Cl_2 , 6H); 5.41 (s, Cl_1 , 1H)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 163.4 (C=O); 140.1; 140.0 (芳香族性 C-O); 118.3 (脂肪族性 O-C-O); 110.2 (4重項芳香族性 C); 98.8 (4重項 C -置換芳香族性); 60.7 (CH_2); 31.3 (C-H); 25.5 (CH_3); 14.2 (CH_3)

実施例22

トリス (8-メチルカルボニルオキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール



65

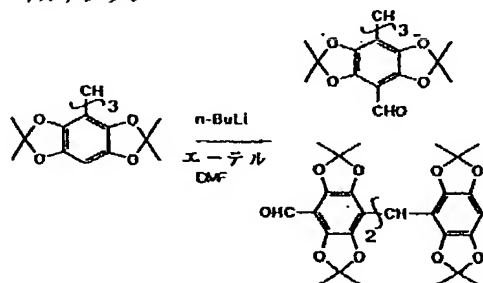
無水酢酸 (AcO)₂O (30ml) をピリジン (35ml) に加えた。トリス (8-ヒドロキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (0.400g, 0.51ミリモル、実施例33) を、攪拌しながら加え、これを室温に2日間保持した。ピリジンと過剰の無水物を40~50℃でシロップ状になるまで蒸発させ (オイルポンプ)、これを CH₂Cl₂ 70ml に溶解した。有機相を水 (30ml)、0.5MのHCl (40ml)、水 (50ml) およびNaHCO₃ (飽和、30ml) で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し、溶剤を蒸発させるとシロップが残り、このシロップを約1時間放置すると結晶化し、生成物であるトリス (8-メチルカルボニルオキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノールを単離した (0.460g, 100%)。

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.48 (s, CH₃, 36H); 2.05 (s, CH₃CO, 9H); 5.25 (s, CH₂, 6H); 4.19 (s, OH, 1H)

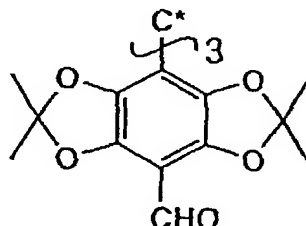
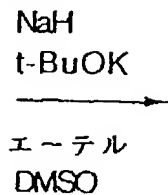
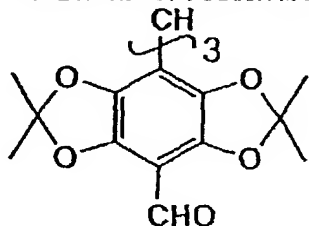
MS (サーモスプレー): M⁺ + 23 (Na) 931

実施例23

トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタンおよびビス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) - (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン



トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (2.0g, 3.5ミリモル、実施例17) を、室温で乾燥エーテル (100ml) に溶解した。不活性ガス雰囲気下でn-ブチルリチウム (6ml) を加え、反応混合物を加熱還流した (15分間)。この温度でさらにn-ブチルリチウム (2ml) を加え、加熱を止めた。5分後、DMF (2.7ml, 3.5ミリモル) を注意深く加え、反応混合物を室温で一晩 *



66

* 攪拌した。反応混合物に水 (100ml) と氷酢酸 (1.5ml) とを加え、相分離した。水相を水 (2×50ml) で抽出し、Na₂SO₄ と K₂CO₃ の混合物で乾燥した。SiO₂ 床を通してろ過した後、溶剤を蒸発させると、黄赤色の結晶性残留物が残った。この残留物を、溶離剤としてCH₂Cl₂/エーテル (4:1) を用いるSiO₂ カラムのクロマトグラフィーで処理すると、純粋なジアルデヒドであるビス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) - (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン 0.610g (20%) と、トリアルデヒドであるトリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン 1.23g (51%) が得られた。

ビス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) - (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.50 (s, CH₃, 12H); 1.55 (s, CH₃, 24H); 5.42 (s, C-H, 1H); 6.24 (s, 芳香族性H, 1H); 10.06 (s, CHO, 2H)

¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ: 185.59; 140.1; 140.15; 139.67; 139.59; 119.46; 117.15; 113.10; 105.36; 105.21; 91.40; 31.43; 25.52; 25.36

MS (サーモスプレー): M⁺ + 23 (Na) 770

トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン

¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ: 1.56 (s, CH₃, 36H); 5.44 (s, C-H, 1H); 10.07 (s, CHO, 3H)

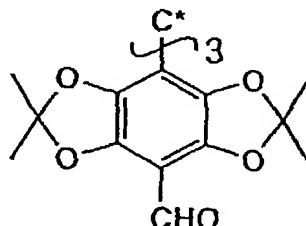
¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ: 185.5 (C=O); 140.3; 140.1 (芳香族性C-O); 119.7 (脂肪族性O-C-O); 111.9 (4重項芳香族性C); 105.4 (p-置換4重項芳香族性C); 31.7 (C-H); 25.6 (CH₃)

IR (KBr, cm⁻¹): 1700 (s, C=O); 2980 (m, C-H str); 1040 (s, Ar-O-C)

MS (サーモスプレー): M⁺ + 23 (Na) 783.0

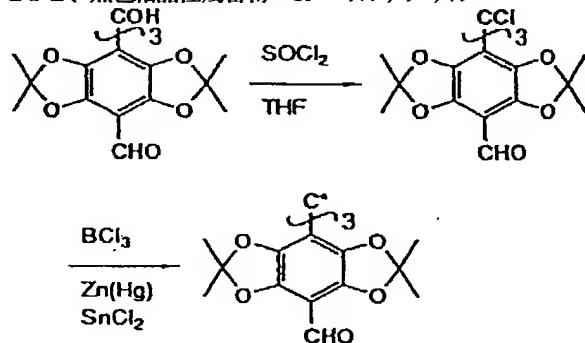
実施例24

トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メチル

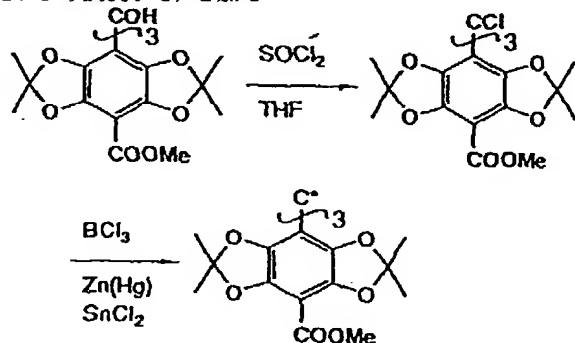


67

トリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン(140mg、0.18ミリモル、実施例23)を、乾燥DMSO(15ml)と乾燥エーテル(50ml)の混合物に溶解した。NaH(5mg、0.19ミリモル)と t -BuOK(触媒量)を N_2 雰囲気下で加えた。溶液の色は、黄色から深緑青色に変化した。 N_2 下で室温で4時間攪拌後、 I_2 (46mg、0.18ミリモル)を加え、2分後に反応混合物を $Na_2S_2O_3$ の飽和溶液(100ml)に注いだ。有機相を分離し、乾燥(Na_2SO_4)、溶剤を蒸発させると、黒色結晶性残留物*10



トリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(200mg、0.20ミリモル)を、乾燥THF(15ml)に溶解し、 $SOCl_2$ (80mg、0.20ミリモル)を加えた。室温で2時間攪拌後、溶剤を蒸発し(<70℃)、残留物を一晩ポンプ乾燥した。橙色の生成物であるトリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチルクロライドを、乾燥THF(15ml)に溶解し、 BCl_3 (0.26ml、 CH_2Cl_2 中1M)を室温に加えると、溶液はすぐに黒色になった。 N_2 雰囲気下で0.5時間攪拌後、まず $SnCl_2$ (0.15g、0.80ミリモル)、次いで $Zn(Hg)$ (0.15g、2.20ミリモル)(亜鉛粉末120gを、 $HgCl_2$ 2gと濃塩酸6mlと水150mlとの混合物で5分間処理し、液体をデカントして除去することにより調製した)を加え※



トリス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(240mg、実施例15)

68

*が残り、その重量は0.120g(88%)であった。

MS(サーモスプレー): M^+ +23(Na) 782.0

ラジカル含量(NMR法)>50%

ESR:4本線(内部比1:3:3:1)、線幅約70mG

オーバーハウザー増加:9mWで13:18mWで25:5mWで152:5mWで10mMに希釈後254

実施例25

トリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル

※た。0.5時間攪拌を続けた。反応混合物を、底部が3cmの SiO_2 、頂部が15cmのChelex 100からなるカラム(直径1cm)に加えた。 N_2 雰囲気下で乾燥THFにより溶離を行った。溶離液を蒸発乾固すると、褐黒色結晶性残留物(0.19g、100%)が残った。

ラジカル含量は、HPLC(イオンペア、テトラブチルアンモニウムアセテート、 SiO_2 C18、 CH_3CN/H_2O (75:25))によれば約27%であった。

ESRスペクトルは、70mGの線幅で4つのピーク(内部比率1:3:3:1)を示した。

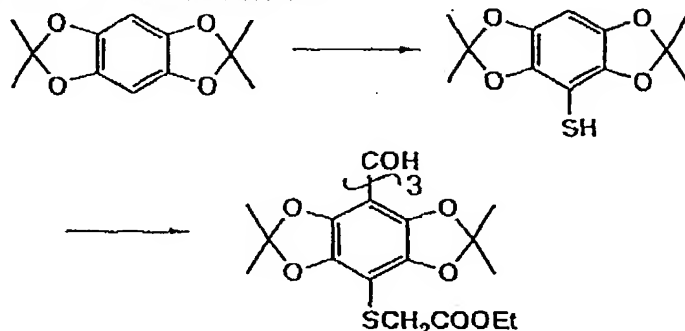
実施例26

トリス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル

★を、乾燥THF(25ml)中に溶解し、 $SOCl_2$ (38mg、23μ

ℓ)を室温に加えた。攪拌を2.5時間続けた。次いで反応混合物の溶剤を蒸発乾固した(<70℃)。一晩ポンプ

乾燥した後、トリス(8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチルクロライドを、乾燥THF(25ml)に溶解し、N₂下でSnCl₂(0.10g、0.53ミリモル)とZn(Hg)(実施例25参照)(0.10g、1.52ミリモル)を順次に加えた。溶液は黒色になり、これを15cmのChelex 100(頂部)と3cmのSiO₂(底部)のカラム(直径1cm)を通して、N₂下で溶離剤としてTHFを用いてろ過した。溶剤を蒸発させると、黒色結晶性残留物(0.*



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール(2.22g、10ミリモル、実施例5)を、乾燥テトラヒドロフラン(ベンゾフェノンケルナトリウムを用いて乾燥)に溶解し、アルゴン下で-78℃に冷却した。n-ブチルリチウム(4.25ml、ヘキサン中2.5M、10.6ミリモル)を加えた。35分後に冷却浴を取り去り、混合物を40分攪拌し、乾燥硫黄(S₈、0.320g、1.25ミリモル)を1回で加えた。硫黄は1時間15分後に溶解した。次いで反応混合物を再び-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(4.25ml、10.6ミリモル)を加えた。ドライアイス/アセトン浴を氷水浴と交換した。この新しい浴を1時間45分後に取り去った。反応混合物に、THF(10ml)中の冷(-78℃)ジエチルカーボネート(0.363ml、3ミリモル)をカニューレで10分間にわたって加えた。得られた混合物を-70~-78℃に2時間保った後、1時間30分の間約0℃(氷水浴)に保った。次いで混合物を、氷を加えずに翌日の昼まで攪拌した。この時点で反応フラスコ内の温度は+16℃であった。この混合物をさらに3時間外部冷却なしで攪拌し、50%飽和リン酸二水素ナトリウム緩衝液(100ml)に注ぎ、ジエチルエーテル(4×100ml)で抽出した。有機相を同じ緩衝液(50ml)で洗浄し、乾燥した(MgSO₄)。生成物2.93gが得られ、¹H-NMR(300MHz、CDCl₃)によれば、トリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノールを約50%含有することが示された。この生成物を直接に次の工程に使用した。 ※

*20g)が残った。

ESRスペクトルは、線幅=48mGで10本線を示した。ESRにより約5%のラジカル含量が認められた。オーバーハウザー増加は75mWで80であった。

実施例27

トリス(8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール

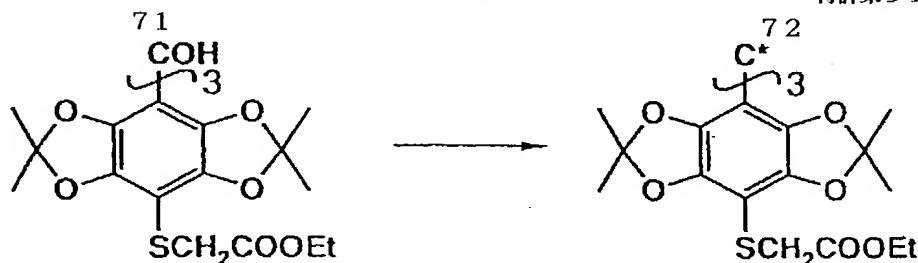
※ トリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(2.93g、50%、1.86ミリモル)を、アルゴン下で乾燥DMF(100ml)に溶解した。K₂CO₃(4g)を加え、この溶液を氷点に冷却した。エチルクロロアセテート(5ml、46.7ミリモル、Jansen 11822.85)を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。大部分のDMFと過剰のエチルクロロアセテートとを30-40℃での高真空蒸留により除去した。残留物を飽和リン酸二水素ナトリウム緩衝液(100ml)と混合し、ジエチルエーテル(4×150ml)で抽出した。エーテル相をリン酸塩緩衝液(2×50ml)と水(50ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発した。n-ヘプタン:エチルアセテート(1:1)を用いる2回のフラッシュクロマトグラフィー(E. Merck、0.040-0.063mmのSiO₂)での分離により、次いで順相(E. Merck 20-45mm、CH₂Cl₂:EtOAc 9:1)と逆相(Prep-PakC18、MeOH:H₂O、8:2、H₂Cl₂適用量15%)でのHPLCクロマトグラフィーにより、最後にジイソプロピルエーテルからの再結晶により精製した。収量(1.57g、15%、1.5ミリモル)。

UV(極大/極小):220(p);249(v);259(p);297(v);344(p)

他の分光分析データ:実施例9参照。

実施例28

トリス(8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル



トリス(8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(2.00g、1.91ミリモル)(実施例27に記載したように調製)を、分液ロート(2.0ℓ)中の乾燥し(ベンゾフェノンケチルナトリウム)脱ガスした(Ar)THF(1.0ℓ)に溶解した。速いアルゴン流を通して溶液をバブリングした。三弗化硼素エーテル化物(2.88ml、48% Fulka 15720)をシリンジで加えた。透明な溶液は直ちに暗青色に変わり、対応するカチオンが生成したことを示した。塩化錫(II)(2.90g、15.3ミリモル、E.Merck 818150)を加えた。数分間に色は青色から無色に近い緑色に変わった。得られた混合物をアルゴンで10分間バブリングし、亜鉛(2.50g、38.2ミリモル、Janssen 19.834.46)(1Mの塩酸で処理した後、水、エタノールおよびジエチルエーテルで洗浄し、高真空乾燥して活性化した)を加えた。アルゴンのバブリングをさらに20分間続け、亜鉛(2.5g)を追加した。45分後に最後の亜鉛(3.0g)を追加し、次いで三弗化硼素エーテル化物(1.44ml)を加えた。反応はHPLCにより連続的にモニターした。基質とラジカルを、対イオンであるテトラブチルアンモニウムアセテート(5mM)(pH6.7)を含むアセトニトリル:水(75:25)を用いて分析用RP18カラム(Nucleosil 5mm)で分離した。検出系はダイオード配列UV検出器(Varian 9065ポリクローム)からなっていた。ラジカルはUVスペクトルによ*

り基質と区別された(以下参照)。ラジカル含有が最大に達したとき(UVで約90%、異なる吸光係数を考慮しない)、反応を停止した。反応の間に反応混合物の容積を約700mlに減少させた。反応混合物を、乾燥した(ベンゾフェノンケチルナトリウム)ジエチルエーテル(1.0ℓ)で希釈し無酸素乾燥水酸化ナトリウム(2×100m1、2M、0℃、He)で抽出した。有機相をSiO₂カラム(長さ40cm長、内径5cm、E.Merck 9385、0.0040-0.063mm)に通してろ過した。このカラムはろ過前に酸素乾燥ジエチルエーテルで予備コンディショニングした。ラジカルの最後の部分を純粋なジエチルエーテル(ベンゾフェノンケチルナトリウム、Ar)で溶離した。ラジカルはアルゴン下で蒸留後に黒緑色結晶として得られた。収量(1.87g、1.814ミリモル、95%)。

MS(サーモスプレー):M⁺+23(Na) 1052

UV(吸収極大/極小):195(p);229(sh);302(v);339(p);348(v)

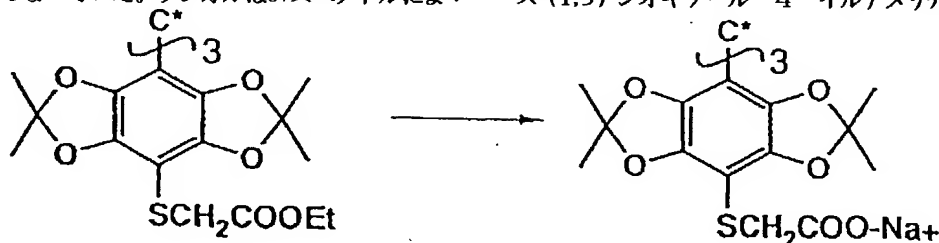
ESR(THF):7本線;1wで30mG;ah 60mG

オーバーハウザー(THF中、濃度1mM以下、200G):周波数

548.9MHz、9mWで78増加、18mWで116増加

実施例29

トリス(2,2,6,6-テトラメチルナトリウム-8-カルボキシレートメチルチオベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル



トリス(8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル(1.97g、1.91ミリモル、純度90%)を、ジオキサン(Lab Scan C2512、HPLC品位)と水(200ml)(3:1)との脱ガスした(ヘリウム、次いでアルゴン)混合物に溶解した。水酸化ナトリウム(4.3ml、2M、8.58ミリモル、He、Ar、0℃)を加え、超音波浴(Sonorex RK 2555)中で加水分解を行った。テトラブチルアンモニウムアセテート(5mM、pH6. ※50

※7)を含むアセトニトリル:水(75:25)を用いるRP18カラム(Nucleosil 5mm) HPLCによって反応を追跡した。検出系はダイオード配列UV検出器(Varian 9065ポリクローム)からなっていた。反応中にジエステルとモノエステルのラジカルが、トリカルボン酸塩とともに観察された。HPLC分析で純粋なトリカルボン酸ナトリウム塩(ラジカルとカルビノールの混合物)が示されたとき、反応混合物を凍結し、凍結乾燥した。過剰のNaOHを含む黒褐色綿毛状物質が得られた(2.07g、100%、1.90ミリ

73

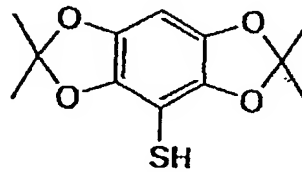
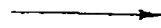
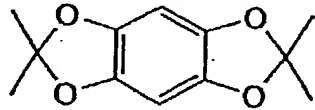
74

モル)。

ラジカル含量:50% (NMR-Evans法)

ESR (H₂O中0.3mM, 200G):7本線、線幅27mG、a_H60mG、200G、周波数548.9MHz

オーバーハウザー:(H₂O中0.3mM, 200G):周波数54*



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール (30.0g、135ミリモル、実施
例5) を、乾燥 (ベンゾフェノンケチルナトリウム) ジ
エチルエーテル (250ml) に溶解し、加熱還流した。n
-ブチルリチウム (50ml、トルエン中2.68M、134ミリ
モル) を加え、1時間還流を続けた。フラスコを-78℃に
冷却し、硫黄 (4.297g、134ミリモル) を加えた。冷却
浴を氷水冷却浴と交換し、アルカリ性水 (150ml、1M、
アルゴンで脱ガス) を加える前に反応混合物を1時間攪
拌し、次いで10分間激しく攪拌した。相分離し、水相を
ジエチルエーテル (100ml、アルゴンで脱ガス) で洗浄
した。水相をHCl (5M) で酸性化した。沈澱した結晶を ※

*8.9MHz、9mWで63増加、18mWで81増加

実施例30

8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-
d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール

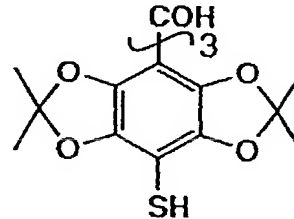
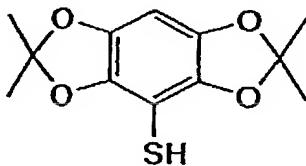
※ジエチルエーテル (アルゴンで脱ガス) に溶解し、乾燥
し (MgSO₄)、蒸発乾固した。この純粋な結晶は冷凍室
中アルゴン下で数週間安定である。収量:24.86g (72.5
%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ:1.65;3.28;6.13

¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz) δ:139.87;138.33;118.31;9
4.99;90.23;25.54

実施例31

トリス (8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベン
ゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4
-イル) メタノール



8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-
-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール (24.9g、97.
9ミリモル、実施例30) を、一つの首に焼結ガラスフイ
ルター (No.4) を取りつけた三首丸底フラスコ内で乾燥
ジエチルエーテル (200ml) に溶解した。反応混合物を
-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム (36.5ml、97.9ミ
リモル、トルエン中) を加えた。ドライアイス/アセト
ン浴を氷水浴と交換した。この新しい冷却浴を1時間後
に取り去った。溶剤と大部分の可溶性不純物を、焼結ガ
ラスフィルターを通してろ過してリチウム塩から除去し
た。全体のろ過には約10分を要した。この塩を乾燥ジエ
チルエーテル (30ml) でフラスコの底に洗い落とし、
テトラヒドロフラン (250ml、ベンゾフェノンケチルナ
トリウムで乾燥) を加え、溶液を-78℃に冷却した。n
-ブチルリチウム (36.5ml、97.9ミリモル、トルエン
中) を加えた。10分後に、温度を氷水浴で0℃に徐々に
上げた。混合物を冷却しながら1時間20分攪拌し、次い
で室温で30分間攪拌した。-70℃に再冷却した後、テト
リヒドロフラン (20ml) 中のジエチルカーボネート (3.
63ml、30ミリモル) を、反応混合物に1分間かけて加え ★50

★た。温度を氷水浴を用いて徐々に上げた。試料を採取し
(少量の試料をリン酸二水素ナトリウム緩衝液中で反応
停止)、次いで¹H-NMRを行うことにより、反応を追跡
した。三量体化は4時間後に終了した。混合物をリン酸
二水素ナトリウム緩衝液 (飽和、130ml) で反応停止
し、20分間攪拌し、相分離した。水相をジエチルエー
テル (50ml、アルゴン) で抽出し、有機相を合併し、洗浄
し (リン酸二水素ナトリウム緩衝液、30ml)、乾燥し
(MgSO₄、30分間)、蒸発乾固した。この褐色油状物に
ジエチルエーテル (乾燥、アルゴン) を加えて結晶化を
起こさせた。油状物が溶解する際に、表題の化合物は多
孔性の黄色結晶として結晶化した。生成物をろ過により
単離した。収量:10.0g (12.7ミリモル、39%)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ:1.49;3.25;4.10

¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz) δ:138.54;138.26;117.51;1
10.16;93.55;72.33;25.53

MS (サーモスプレー):M⁺+23 (Na) 811

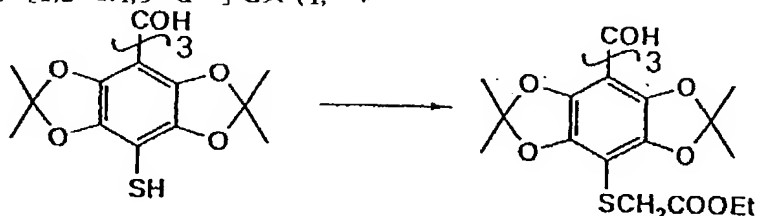
母液を結晶化すると、二量体 (ケトン) 生成物0.8gが
得られた (¹H-NMR) (実施例51参照)。

実施例32

75

76

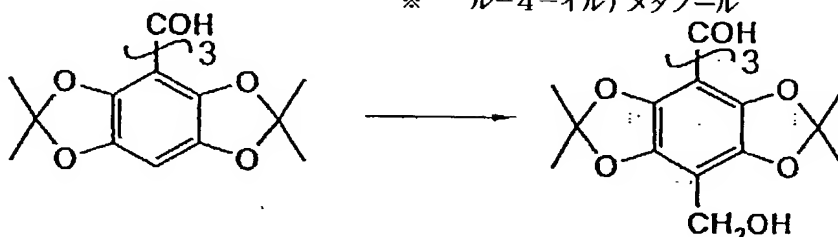
トリス(8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-
-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3-
*3) ジオキソール-4-イル)メタノール



表題の化合物は、純粋なトリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(実施例31から)(2.10g、2.67ミリモル)とエチルクロロアセテート(16.0ミリモル)との反応により、実施例27に記載したのと同様の操作を用いて製造された。収量:1.93g(98%)。

10※ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 4.12; 3.54; 1.51; 1.24
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 169.00; 141.22; 138.64; 17.75; 112.40; 96.62; 72.48; 61.20; 35.47; 25.42; 14.08
実施例33

トリス(8-ヒドロキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール



トリス(2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(6.35g、9.38ミリモル)を、アルゴン下で乾燥ジエチルエーテル(200ml)に溶解し、0℃に冷却した。n-ブチルリチウム(22.5ml、56.30、 10^{-3} モル)を加え、温度を上げて還流させた。反応混合物を25分間還流した。0℃に冷却後、乾燥ホルムアルデヒド(ガス、昇華により生成)(4.0g、133ミリモル)を加え、得られた混合物を、温度を室温に徐々に上げながら一晩撹拌した。リン酸二水素ナトリウム緩衝液(200ml、飽和)で反応を停止し、ジエチルエーテル(5×250ml)で抽出し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発した後、生成物をカラムク

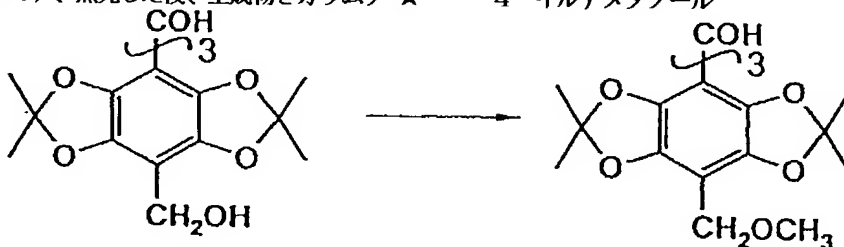
★ロマトにより単離した(E. Merck 0.040-0.063mmのSi O_2 、6.27cm、 CH_2Cl_2 :EtOAc (3:2) (2.0ℓ)、 CH_2Cl_2 :EtOAc (1:1) (2.0ℓ)、 CH_2Cl_2 :EtOAc (2:3) (2.0ℓ)。収量:0.239g (0.305ミリモル、3.3%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 4.59 (s, CH_2 , 6H); 1.23 (s, CH_3 , 36H); OHは認められない

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ : 138.70; 139.38; 117.23; 105.88; 72.51; 56.66; 25.48

実施例34

トリス(8-メトキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール



トリス(8-ヒドロキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d'] (1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(0.105g、0.134ミリモル、実施例33)と、触媒量のテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩とを、予め調製した CH_2Cl_2 (2ml)中のジメチルサルフェート(0.2ml)と水酸化ナトリウム(50%、1.0ml)との溶液に加えた。得られた溶液を常温で48時間撹

☆拌した。混合物を蒸発し、得られた油状物をシリカでのクロマトグラフィーで処理した(CH_2Cl_2 :ジエチルエーテル5:1)。主生成物はTLCによれば完全に純粋ではなかったが、 CDCl_3 に溶解しても不純物は溶解しなかった。ろ液を蒸発すると、純粋な表題の化合物94mg (0.114ミリモル、85%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 4.40 (s, CH_2 , 6H); 3.30

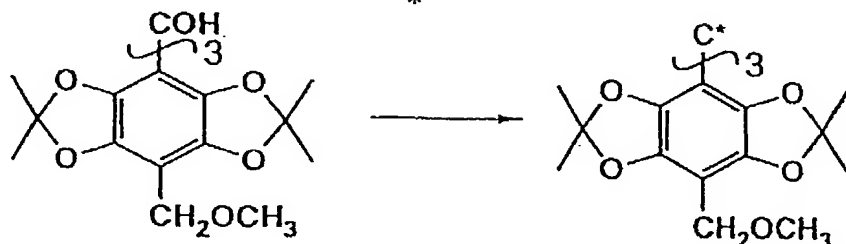
77

78

(s, CH₃, 9H); 1.47 (s, CH₃, 36H); OHは認められない
¹³C-NMR (75MHz, CDCl₃) δ: 139.64; 138.58; 116.97; 12.37; 102.65; 72.61; 63.49; 57.16; 25.46

実施例35

* トリス(8-メトキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル



トリス(8-メトキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(94.0mg, 0.114ミリモル、実施例34)と、塩化チオニル(40ml, 0.57ミリモル)とを、テトラヒドロフラン(2ml)(ベンゾフェノンケチルナトリウムで乾燥)中で45分間攪拌し、蒸発した。残留物を新たなテトラヒドロフラン(10ml)と三塩化硼素(330ml, CH₂Cl₂中1M)に溶解した。溶液の色は淡褐色に変化した。硼素化合物を加えた10分後に塩化錫(II)(127mg, 0.986ミリモル)を加え、さらに15分後に亜鉛(187mg, 2.85ミリモル)を加えた。1時間15分後に反応混合物は緑色であった。この溶液を蒸発し、続いてSi※

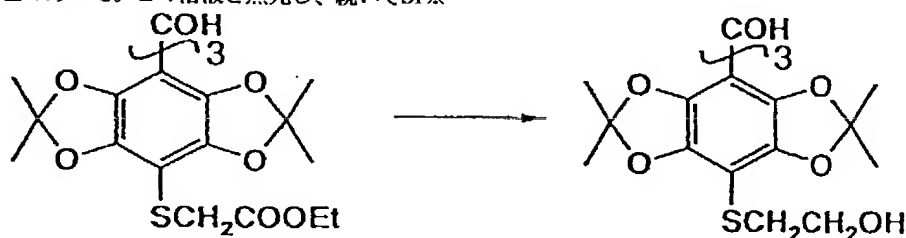
※O₂カラムに通し、溶離液としてテトラヒドロフランを用いてろ過した。残留物(80mg, 0.099ミリモル, 87%、あるラジカル前駆体を含む)をテトラヒドロフランに溶解し、ラジカルをESRおよびオーバーハウザー増加より特性決定した。

ESR(200G): 線幅1.5G(70の重複線)

オーバーハウザー増加(548.9MHz, 200G): 5Wで60増加

20 実施例36

トリス(8-ヒドロキシエチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール



LiAlH₄(15.2mg, 0.40ミリモル)を窒素下20℃で、ジエチルエーテル(10ml)中のトリス(8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(10.5mg, 0.10ミリモル、実施例27)の溶液に加えた。反応をHPLC(逆相C18、アセトニトリル:水(3:1)、5mMのテトラブチルアンモニウムアセテート)で追跡した。HPLCでもはや基質が認められなくなったとき、混合物をエチルアセテートで反応停止した。次いで希硫酸をpH 6-7になるまで加えた。エーテル相を分離し、水相をジエチルエーテルで抽出した。合併したエーテル相を乾燥し(MgSO₄)、蒸発すると、帯黄色油状★

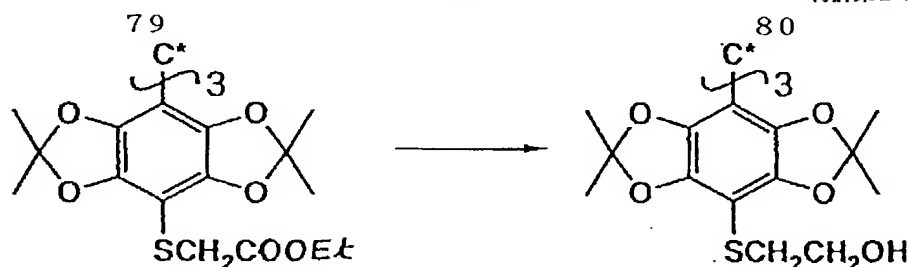
★物収量0.0901g(97.8%、0.0978ミリモル)が得られ、これは放置すると徐々に結晶化した。

¹H-NMR(300MHz, アセトン-d₆) δ: 1.49(s, CH₃, 36H); 2.51(bs, OH, 3H); 2.59(t, CH₂, 6H); 4.38(s, OH 1H)

¹³C-NMR(75MHz, アセトン-d₆) δ: 141.96; 138.93; 117.80; 112.52; 98.06; 72.50; 60.98; 36.25; 25.18

40 MS(サーモスプレー): M⁺+23(Na) 943; M⁺-18 902
 実施例37

トリス(8-ヒドロキシエチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル

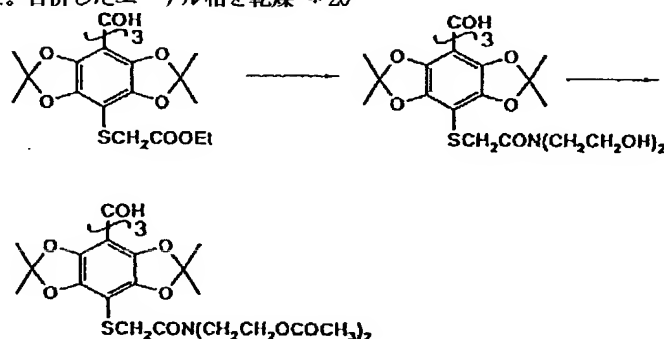


LiAlH₄ (95.8mg、2.52ミリモル)を窒素下で0℃で、ジエチルエーテル (50ml) 中のトリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メチル (1.30g、1.26ミリモル、ラジカル含量5%、実施例28) に加えた。反応をHPLC (逆相C18、アセトニトリル:水 (3:1)、5mMのテトラブチルアンモニウムアセテート) によって追跡した。HPLCでもはや基質が認められなくなったとき、混合物をエチルアセテートで反応停止させた。次いで希硫酸をpH 6-7になるまで加えた。エーテル相を分離し、水相をジエチルエーテル (2×100ml) で抽出した。合併したエーテル相を乾燥 * 20

* し (Na₂SO₄)、蒸発すると、帯黄色油状物0.96g (84%、1.06ミリモル) が得られた。この生成物をESRおよびオーバークラウド測定により特性決定した。一晩蒸発した後、ダイオード配列検出器とUVスペクトル分析とを組み合わせたHPLCによれば、約6~7%のラジカル含量が示された。

実施例38

トリス (8-ジ (メチルカルボニルオキシエチル) アミノカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール



トリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (0.4675g、0.446ミリモル、実施例27) と、ジエタノールアミンとを混合し、トルエン中で還流温度で窒素下に36時間アミノリシスを行った。このとき、HPLC分析 (逆相C18、アセトニトリル:水 (3:1)、5mMのテトラブチルアンモニウムアセテート、254nmのUV検出) により、出発物質が完全に消失したことが示された。粗製の反応混合物を蒸発し、中間体であるトリス (8-ジ (ヒドロキシエチル) -アミノカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール: [(CD₃OD, 75MHz) δ: 171.34; 142.55; 139.97; 119.12; 112.99; 98.94; 60.73; 60.58; 52.97; 50.36; 36.84; 25.88; 中央のCOHは約72ppmで認められなかった] から過剰のアミンを除去せずに¹³C-NMRで調べ、ピリジン (7.0ml) と無水酢酸 (5.0ml) の混合物に再溶解し、室温で一晩攪拌した。TLC分析 (SiO₂、メタノール: エチルアセテート3:7) によれば、より親 ※ 50

※ 脂性の生成物の生成が示された。この生成物をSiO₂ (E. Merck 0.040-0.063mm) での2回の連続したクロマトグラフィー分離によって精製した。第1のカラムをn-ヘプタン: エチルアセテート (1:1) とエチルアセテート: エタノール (1:1) で溶離した。第2のカラムをエチルアセテート/n-ブタノール (95:5) で溶離した。溶剤を蒸発し、残ったブタノールを48時間の高真空蒸留により除去した。収量: 0.151g (23%、0.102ミリモル) (純粋でないフラクション中にさらに約20%の物質)。

¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 4.23 (t, CH₂, 6H); 4.15 (t, CH₂, 6H); 3.74 (s, CH₂, 6H); 3.70 (t, CH₂, 6H); 3.54 (t, CH₂, 6H); 2.02 (s, CH₃, 18H); 1.49 (s, CH₃, 36H)

¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz) δ: 170.63; 170.37; 168.40; 141.30; 138.60; 117.72; 112.38; 96.38; 72.45; 61.85; 61.83; 47.78; 45.52; 35.43; 25.39; 20.78; 20.66; (61.85と61.83は、アミドから生じる制約された回転のためおそらく同等ではない)

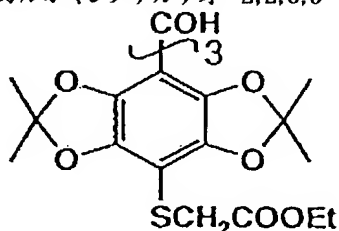
MS (サーモスプレー): M⁺ + 23 (Na) 1495; 1496; 1497; 1498

81

(スケールは較正されていない)

実施例39

トリス(8-カルボキシメチルチオ-2,2,6,6-テトラ



トリス(8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(4.00g、3.819ミリモル、実施例27)を、水とエタノールの混合物(200ml、(1:1))に溶解/懸濁し、約5℃に冷却した。

水酸化ナトリウム(15.3ml、1.0M、15.3ミリモル)を加え、反応をHPLCによって追跡した。翌日、さらに水酸化ナトリウム(3.82ml、1.0M、3.82ミリモル)および(7.64ml、1.0M、7.64ミリモル)を追加した。完全な転化が

観察された(HPLC)後に、エタノールを蒸発した。アルカリ性の水相をヘプタン(2×100ml)で抽出し、次いでHCl(2.0M)でpH 5に酸性化した。生成物をジエチルエーテル(2×100ml)に溶解した。水相をさらに酸性化すると(pH3)、さらに沈澱が生成した。これをまたジエチルエーテル(2×100ml)に溶解した。合併したエーテル相を水(100ml)で1回抽出し、乾燥した(N※

※a₂SO₄)。蒸留すると、白色結晶性物質3.11g(3.23ミリモル、85%)が得られた。この物質を極めて高真空でおよび高温で乾燥すると、青色に変わったが、これはおそらく分子内双性イオンの生成のためである。湿潤空気にさらすと白色に戻る。

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ:12.55(bs,COOH,3H); 3.59(s,CH₂,6H); 3.31(bs,OH,3H); 1.44(s,CH₃ 36H)

¹³C-NMR(75MHz,DMSO-d₆) δ:170.04;140.18;138.17; 117.17;111.83;97.13;71.47;34.70;24.98

MS(電子スプレー):計算値962.17、実測値962.17
水酸化ナトリウム(0.01M)で滴定すると、純度(3つのカルボン酸を有する分子の%)は99.7% ± 1.9%(SD)であった。

実施例40

8-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']-ビス(1,3)-ジオキソール



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']-ビス(1,3)-ジオキソール(5.00g、22.5ミリモル、実施例5)を、アルゴン下でジエチルエーテル(150ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)に溶解した。n-ブチルリチウム(10.0ml、25ミリモル、トルエン中2.5M)を室温に加え、次いで臭化メチルマグネシウム(4.25ml、13ミリモル、ジエチルエーテル中3.0M、Aldrich)を加えた。得られた混合物を室温で1時間撹拌した。冷水浴で冷却しながら、2時間にわたってこの溶液に酸素を通してバブリングした。反応混合物をNaOH溶液(50ml、1M)に注ぎ、ジエチルエーテル(100ml)で抽出した。水相を撹拌しながら濃HClでpH 2まで酸性化★

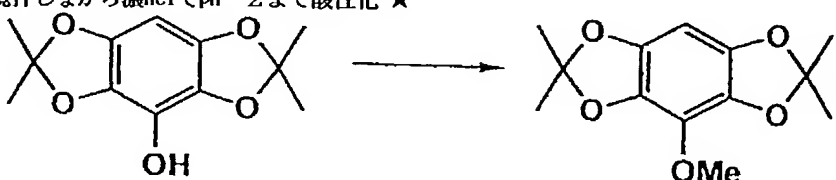
★した。ジエチルエーテル(3×50ml)で抽出することにより生成物を単離した。エーテル相を乾燥し(Na₂SO₄)、蒸留すると、8-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']-ビス(1,3)ジオキソール1.50g(6.3ミリモル、28%)が得られた。

¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ:6.00(s,芳香族性H,1H); 1.66(s,CH₃,12H)

MS(サーモスプレー):M⁺+23(Na⁺) 261

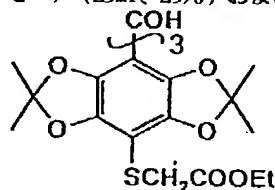
実施例41

8-メトキシ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']-ビス(1,3)-ジオキソール

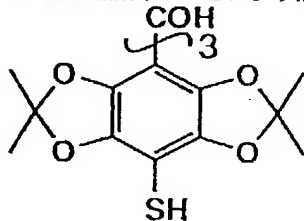


83

8-ヒドロキシ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] -ビス (1,3) -ジオキソール (1.00 g, 4.20ミリモル、実施例40) を、 CH_2Cl_2 (30ml) に溶解し、ジメチルサルフェート (0.6ml、6.30ミリモル)、テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩 (触媒量) および水酸化ナトリウム (1.0ml、40%) を加えた。得られた混合物を室温で24時間撹拌した。相を分離し、水相をジエチルエーテル (2×50ml) で抽出した。合併した有機相をアンモニア (25ml、25%) および水 *



トリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (1.06g、1.01ミリモル、実施例27) を、アセトニトリル (50ml) 中のトリメチルシリルクロライド (0.767ml、6.07ミリモル) とヨウ化ナトリウム (0.91g、6.07ミリモル) との溶液に加え、10分間撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム (30ml) を加え、次いでジエチルエーテル (70ml) を加え、混合物を10分間撹拌した。相分離し、有機相を水 (30ml) で洗浄した。ロータ内で結晶が生成し始めたので、有機相をさらにエーテル (100ml) で希釈した。溶液を乾燥し (MgSO_4)、ろ過した後一晩冷凍室内に保存した。生成した結晶を除去し (不純物)、溶液を蒸発乾固した。生成物をジイソプロピルエーテル (E. Merck 118867、30ml) に室温で溶解することにより精製し、次※30



トリス (8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (1.00g、1.27ミリモル、実施例31) を、無酸素 (5分間アルゴンでバブリング) K_2CO_3 (5.00g) とジメチルカルバミン酸クロライド (Fluka 39871、0.367ml、4.0ミリモル) の溶液に加えた。45分後に試料を採取し、 $^1\text{H-NMR}$ で調べると、物質が完全に消費されたことが示された。この溶液をろ過し、蒸発した。粗生成物は、HPLC (C_8 , $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$, (3:1)、254nm) によれば93%の純度であった。

この物質をジエチルエーテル (30ml、乾燥、ベンゾフェノンケチルナトリウム) に溶解し、5分間超音波処理★

84

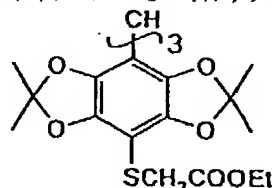
* (50ml) で抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸留した。黄色油状物0.9g (83%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6.05 (s, CH, 1H); 4.02 (s, CH_2 , 3H); 1.65 (s, CH_3 , 12H)

MS (サーモスプレー): $M^+ + 23$ (Na^+) 275

実施例42

トリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン



※いでヘリウムでバブリングした。フラスコを固定し、冷蔵庫内に2時間半入れた。生成物をろ過 (焼結ガラスNo. 3) して集め、母液をおよそ半分の体積まで蒸発させた。第2の収穫を集めた後の収量は640mg (0.621ミリモル、61%) であった。

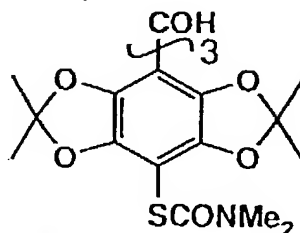
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (t); 1.51 (s); 3.55 (s); 4.11 (q); 5.34 (s)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ : 169.09; 140.810; 139.50; 117.81; 107.65; 95.37; 61.18; 35.71; 30.70; 25.38; 14.11

MS (サーモスプレー): $M^+ + 23$ (Na) 1053

実施例43

トリス (8-ジメチルアミノカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール



★し、次いで回転蒸留器を用い、常圧で5分間35℃で回転させた。冷凍室内で30分間冷却すると、灰色結晶が得られた。収量: 0.580g (0.579ミリモル、45.6%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.54 (s); 3.3 (bd); 4.20 (bs)

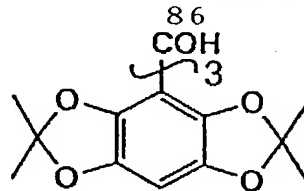
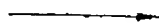
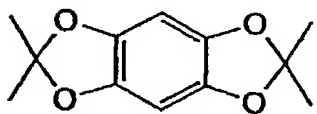
$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, CDCl_3) δ : 163.02; 142.80; 138.78; 118.05; 113.52; 92.07; 72.63; 37.01; 25.45

MS (サーモスプレー): $M^+ + 23$ (Na) 1024

実施例44

トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール

85



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']
ビス(1,3)ジオキソール(17.570g、79.0ミリモル、実
施例5)を、THF(300ml、ベンゾフェノンケチルナトリ
ウム)に溶解し、アルゴン雰囲気を保ちながらエタノール/ドライアイス浴で-20℃に冷却した。n-ブチルリ
チウム(37.8ml、2.5Mヘキサン中2.5M、95.0ミリモル)
をシリンジで加え、得られた混合物を放置して室温にし
た。混合物を再度-20℃に冷却し、ジメチルカーボネート(2.37g、2.20ml、26.0ミリモル)を加えた。冷却浴
を取り去り、反応混合物を室温で3.5時間攪拌した。次
いで混合物を、HOAc(2%)を含む水に注ぎ、ジエチ
ルエーテル(2×300ml)で抽出した。有機相を水(2 *

*×100ml)で洗浄し、乾燥した(Na₂SO₄)。溶剤を蒸発
し、生成物を石油エーテルとともに磨砕した。収量:13.
56g(74.4%)。

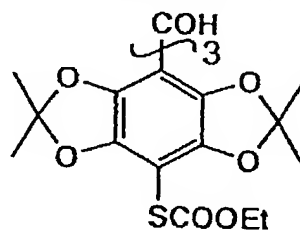
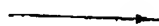
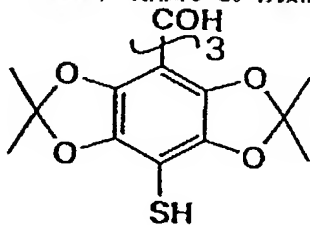
¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ:6.26(s,芳香族性H,3
H);1.48(s,CH₃,36H);4.28(s,OH,1H)

¹³C-NMR(CDCl₃,75MHz) δ:140.10;139.00;116.71;1
12.57;91.64;72.69;25.38

MS(サーモスプレー):M⁺+23(Na)715

実施例45

トリス(8-エチルオキシカルボニルチオ-2,2,6,6-
テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)
ジオキソール-4-イル)メタノール



トリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベ
ンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-
4-イル)メタノール(1.000g、1.269ミリモル、実施
例31)を、アセトニトリル(75ml、アルゴンでバブリン
グ)と炭酸カリウム(6.0g)の溶液に加えた。ClCO₂Et
(0.725ml、8.00ミリモル)を加え、得られた混合物を3
0分間激しく攪拌した。NMRの試料は、この時点で完全な
転化を示した。この混合物をろ過し、蒸発した。純粋な
生成物は、エチルアセート:ヘプタン1:1で溶離する
シリカカラムクロマトグラフィーにより得られた。収

※量:1.26g(98.7%)。

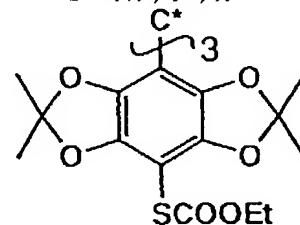
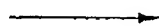
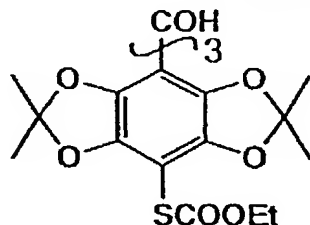
¹H-NMR(CDCl₃,300MHz) δ:4.26(q,CH₂,6H);4.21
(s,COH,1H);1.54(s,CH₃,36H);1.30(t,CH₃,9H)

¹³C-NMR(CDCl₃,75MHz) δ:116.18;142.30;138.80;1
18.35;113.70;91.26;72.51;64.09;25.42;14.22

MS(サーモスプレー):M⁺+23(Na)1027

実施例46

トリス(8-エチルオキシカルボニルチオ-2,2,6,6-
テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)
ジオキソール-4-イル)メチル



トリス(8-エチルオキシカルボニルチオ-2,2,6,6-
テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,
3)ジオキソール-4-イル)メタノール(0.100g、0.0
99ミリモル、実施例45)を、THF(5ml、ベンゾフェノン
ケチルナトリウム)に溶解し、SOCl₂(0.073ml、0.998
ミリモル)を加えた。この混合物を3時間攪拌し、次い
でアルゴン下で蒸発した。さらにTHF(3×50ml、ベン

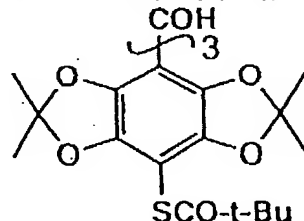
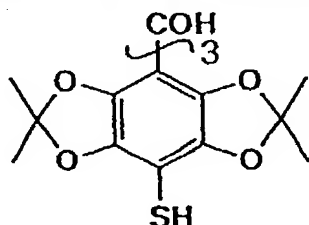
★ゾフェノンケチルナトリウム)を加え、各添加後に蒸発
した。残留物をTHF(50ml、ベンゾフェノンケチルナ
トリウム)とBCl₃(995μl、0.998ミリモル、CH₂Cl₂中1
M)の溶液に溶解し、15分間攪拌し、SnCl₂(0.189g、0.
999ミリモル)を加えた。混合物を10分間攪拌し、亜鉛
(0.653g、9.985ミリモル、同日にp.a.HCl(2M)、水、
エタノール、エーテルでの処理、250℃での高真空乾燥

★50

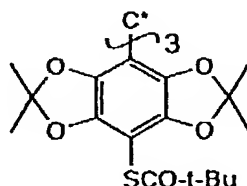
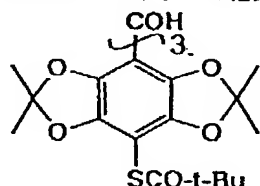
87

によって特別に活性化)を加えた。3時間攪拌後、反応混合物を、乾燥無酸素ジエチルエーテル(300ml)で希釈し、NaOH(2×50ml、2M、無酸素)で抽出し、溶液をシリカカラムに通し、エーテルで溶離してろ過することによって仕上げ処理した。収量:0.058g(0.0594ミリモル、60%)。

ESR(THF, 200G): 積幅109mG(70共鳴を含む広い1本*



トリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)-ジオキソール-4-イル)メタノール(1.000g、1.268ミリモル、実施例31)と、ピリジン(1.620ml、7.606ミリモル)と、N,N-ジメチルアミノピリジン(触媒量)を、脱ガスした(アルゴンでバブリング)アセトニトリル(50ml)に加え、氷点付近に冷却した。2,2-ジメチルプロパン酸クロライド(0.940ml、7.606ミリモル)をシリンジで加え、反応混合物を4時間かけて室温にした。溶剤を蒸発し、残留物をジエチルエーテル(200ml)に溶解した。エーテル相をNaH₂PO₄(50ml、飽和)、HCl(50ml、1M) NaH₂PO₄(50ml、飽和)およびNaCl(50ml、飽和)で抽出し、乾燥した(Na₂SO₃)。ろ過して乾燥した後の収量:1.00g(0.9604ミリモル、75.7%)。この化合物をジ※



トリス(8-三級ブチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(0.0957g、0.0919ミリモル、実施例47)を、THF(25ml、アルゴン雰囲気、ベンゾフェノンケチルカリウムで乾燥)とBF₃·OEt₂(0.5ml、ジエチルエーテル中48%、Fluka)を加えた。5分間攪拌した後、SnCl₂(0.10249g、0.659ミリモル)を加えると、色が次第に淡褐色に変わった。SnCl₂を加えてから1.5時間後に亜鉛(0.5g、7.646ミリモル)を加えた。2時間後、色は緑色に変わった。ガス気密シリンジで採取した試料(Znを沈降させた後)は、大きなオーバーハウザー増加を示した。反応混合物を、上層がSiO₂、中間層がSiO₂およびK₂O₃(1:1)、下層がSiO₂で★

88

*線

オーバーハウザー増加:(THF, 548.9MHz, 200G): 9mWで12増加、18mWで25増加

実施例47

トリス(8-三級ブチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)-ジオキソール-4-イル)メタノール

※イソプロピルエーテル(80ml)に室温で超音波により溶解することにより、分析上の純度にした。冷蔵庫内で30分間冷却すると、純粋な化合物0.29g(0.2785ミリモル、22.0%)が得られた。

20 ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ: 4.21(s, CH, ¹H); 1.53(s, CH₃, 36H); 1.30(s, CH₃, 36H)

¹³C-NMR(CDCl₃, 75MHz) δ: 200.00; 142.05; 138.87; 18.01

MS(サーモスプレー): M⁺+23(Na) 1063

実施例48

トリス(8-三級ブチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル

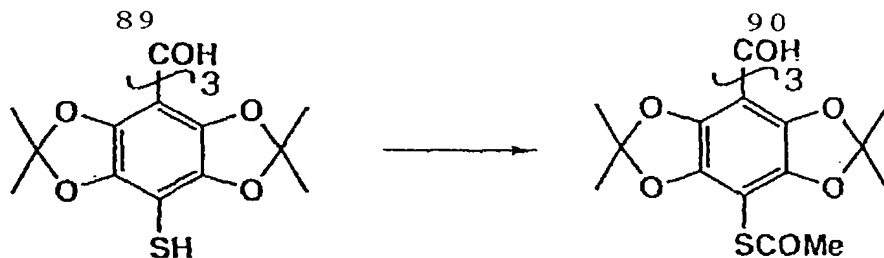
★ある三層からなるカラムに注いだ。K₂O₃はBF₃·OEt₂を結合するので、対応するカチオンラジカルが不安定になるのを避けるために除去せねばならない。収量:0.079g(0.07713ミリモル、83.8%)。

40 ESR(THF, 200G): 線幅109mG、分かれていない1本線。

オーバーハウザー増加(THF, 548.9MHz, 200G、濃度<1mM): 9mWで96増加、18mWで114増加

実施例49

トリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール

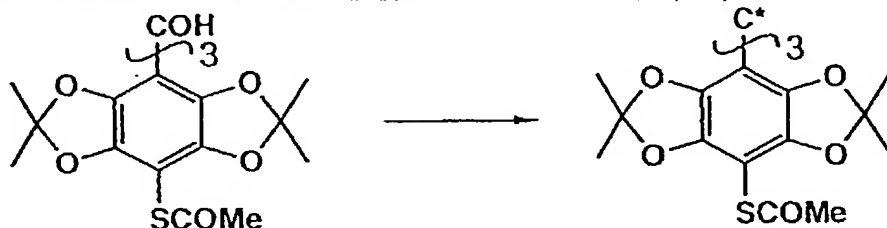


トリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(1.000g、1.268ミリモル、実施例31)と、塩化アセチル(0.540ml、7.605ミリモル)と、 K_2O_3 (2.0g、1.447ミリモル)を、 CH_3CN (25ml、アルゴンで脱ガス)に加えた。NMR試料によれば、90分後に反応が完結したことが示された。溶剤を蒸発させ、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO_2 、230-400メッシュ、内径35mm、長さ40cm)で精製し、次いでジイソプロピルエーテル(50ml)で結晶化させた。生成物を室温で超音波により溶解した。冷凍室で2時間放置後に*

*生成物を集めた。収量:0.61g(0.667ミリモル、52.6%)。
 ^1H-NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ : 2.42 (s, CH_3 , 9H); 1.55 (s, CH_3 , 36H)
 $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$, 75MHz) δ : 190.58; 141.81; 138.86; 18.32; 113.55; 91.44; 72.50; 29.97; 25.42
 MS(サーモスプレー): M^+ +23(Na) 937

実施例50

トリス(8-メチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル



トリス(8-メチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(0.0915g、0.0999ミリモル、実施例49)をTHF(25ml、アルゴン雰囲気、ベンゾフェノンケチルカリウムで乾燥)に溶解し、 $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.5ml、ジエチルエーテル中48%、Fluka)を加えた。液滴が溶液の表面に当たると、一時的に赤色が認められた。5分間攪拌した後、 $SnCl_2$ (0.1249g、0.659ミリモル)を加えると、色が次第に淡褐色に変わった。 $SnCl_2$ を加えてから1.5時間後に、 Zn (0.500g、7.646ミリモル、前記のようにして調製)を加えた。2時間後、色は緑色に変わった。ガス気密シリンジで採取した試料(Zn を沈降させた後)は、著しいオーバーハウザー増加※

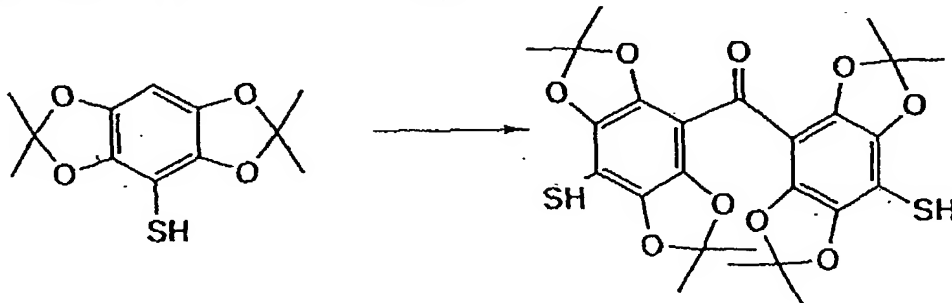
※を示した。反応混合物を、上層が SiO_2 、中間層が SiO_2 および K_2O_3 (1:1)、下層が SiO_2 である三層からなるカラムに注いだ。 K_2O_3 は $BF_3 \cdot OEt_2$ を結合するので、対応するカチオンラジカルが不安定になるのを避けるために除去せねばならない。収量:0.0720g(0.0802ミリモル、80.8%、ラジカル含量は不明)。

ESR(THF, 200G): 1本線、線幅117mG

オーバーハウザー増加(THF, 548.9MHz, 200G, <1mM): 11mWで89増加、18mWで110増加。

実施例51

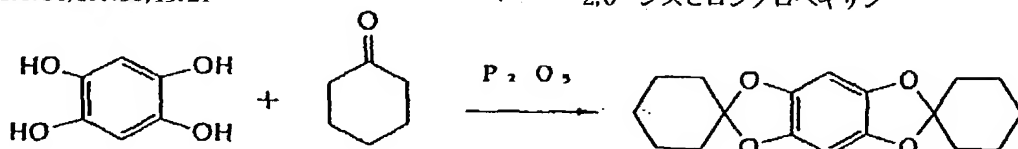
ビス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)ケトン



表題の化合物は、ジエチルカーボネートと8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソールのリチウム塩との反応の際の副生物として単離された。実施例31参照。

91

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 3.46 (s, SH, 2H); 1.63 (s, CH_3 , 24H)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 183.42; 138.96; 137.90; 19.55; 106.84; 100.36; 15.24



1,2,4,5-テトラヒドロキシベンゼン (5.00g, 35.00ミリモル、実施例4) をTHF (200ml) に溶解し、シクロヘキサノン (13.0ml, 140.00ミリモル) を一度に加えた。次いでよく攪拌しながら、 P_2O_5 を少量ずつ加えた。添加終了後、温度を4時間で80°Cに上げた。この間に、フラスコ内には一つの大きなボール状物が形成された。室温に冷却すると、このボール状物は壊れ、この反応混合液を氷 (210g) とNaOH (250ml, 2M) の混合物に注いだ。エーテル (100ml) を加え、相を分離した。水相をエーテル (2×50ml) で抽出した。合併した有機相を乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過して蒸発させた。生成物をMeOH ※20

10※ (20ml) に溶解し、加熱し、ろ過し、冷却し、生成物をろ過によって集めた。収量: 1.70g (16%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6.35 (s, CH芳香族性, 2H); 1.87 (t, CH_2 , 8H); 1.69 (t, CH_2 , 8H); 1.47 (m, CH_2 , 4H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 140.37; 118.54; 92.80; 34.84; 24.57; 23.13

実施例53

トリス (ベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-2,6-ジスピロシクロヘキサン) メタノール



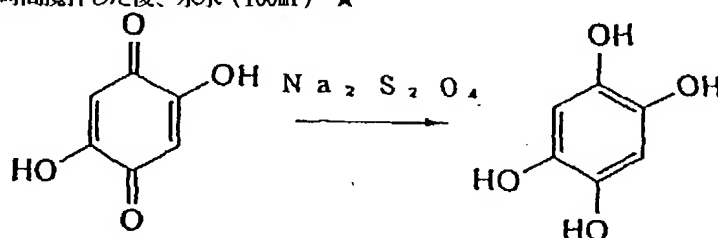
ベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-2,6-ジスピロシクロヘキサン (2.00g, 6.60ミリモル、実施例52) をジエチルエーテル (80ml, Al_2O_3 で乾燥) に溶解し、氷/アセトン浴中で-10°Cに冷却した。n-ブチルリチウム (3.70ml, ヘキサン中2.5M) をシリンジで5分間かけて加えた。この混合物を同温度で1時間、室温で一晩攪拌した。ジエチルカーボネート (0.28ml, 2.4ミリモル) を室温に加えると、混合液は直ちに赤褐色に変色した。1時間攪拌した後、氷水 (100ml) ★

★に注いだ。有機相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (100ml) で抽出した。相分離を促進させるためにHCl (20ml, 1M) を加えた。合併した有機相を乾燥し (MgSO_4)、ろ過した後、蒸発させた。収量: 1.90g (31%)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 140.1; 138.9; 117.5; 91.5; 72.5; 34.6; 24.6; 22.9

実施例54

1,2,4,5-テトラヒドロキシベンゼン



2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン (4.00g, 28.55ミリモル) を水 (50ml, 蒸留) に懸濁させ、続いて $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (10.00g, 57.47ミリモル) とHCl (5.5g, 55.75ミリモル、濃溶液) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後、蒸発乾固した。残留物をTHF (40ml) で洗浄し、ろ過した。THFを蒸発させると、表題の物質2.00g ☆

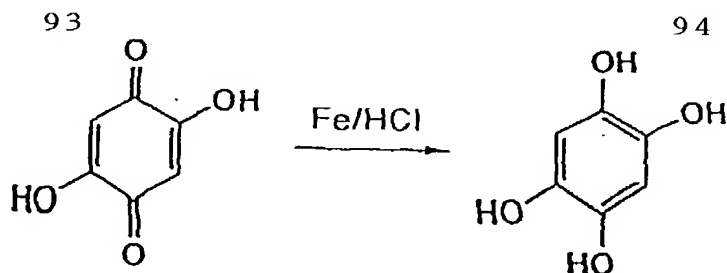
☆ (14.07ml, 49.3%) が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ : 7.59 (bs, OH, 4H); 6.23 (s, CH, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 75MHz) δ : 136.96; 104.65

実施例55

1,2,4,5-テトラヒドロキシベンゼン



2,5-ジヒドロキシ-1,4-ベンゾキノン (10.00g、7
1.43ミリモル) を水 (200ml、蒸留) に懸濁させ、続い
てHCl (6ml、142.86ミリモル、濃縮) を加えた。鉄 (4.
00g、71.43ミリモル、粉末) を加え、混合内を室温で30
分間攪拌した。この溶液をろ過し、蒸発乾固した。生成
物は、ある鉄錯化合物を含有する灰褐色粉末として単離
された。収量: 14.80g。この生成物は、そのままアセ
トンおよびP₂O₅との反応 (実施例5) に用いられ、悪影*

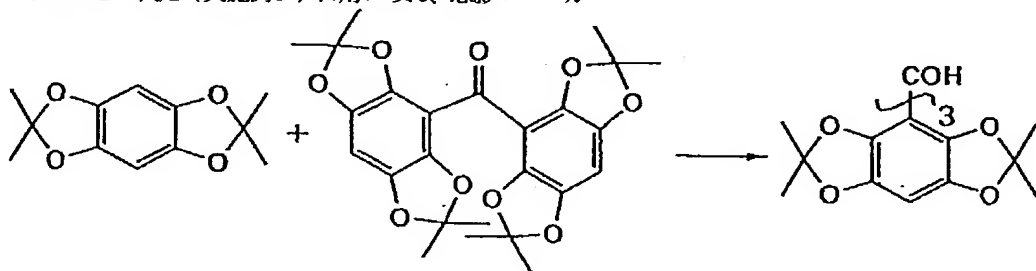
* 響を及ぼさない。

¹H-NMR (DMSO-d₆, 300MHz) δ: 6.9–3.0 (broad, OH, 4
H); 6.21 (broad, s, CH, 2H)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 75MHz) δ: 136.96; 104.65

実施例56

トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-
d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノー
ル



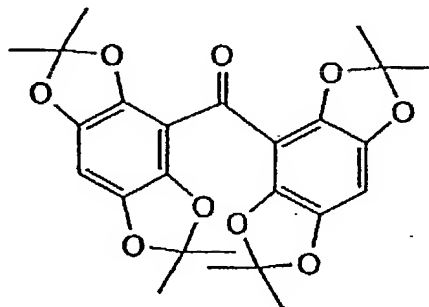
2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール (8.80g、40.00ミリモル、実
施例5) をTHF (100ml) に溶解し、-20℃に冷却した。
n-ブチルリチウム (25.0ml、40.0ミリモル、1.6M) を
加え、30分にわたり常温に調節した後、再び-20℃に冷
却した。ビス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:
4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) ケト
ン (18.80g、39.83ミリモル、実施例57) を加え、再び
室温に調節し、混合液を18時間攪拌した。次いで混合物
を水/AcOH (100ml、2% AcOH) に注ぎ、ジエチルエー
テル (2×100ml) で抽出した有機相を水 (2×100ml)
で洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄)。溶剤を蒸発させ、生成
物を石油エーテル (20ml、40–60℃) で洗浄した。収
量: 10.80g (64.1%)。スペクトルデータは実施例44を
参照。

実施例57

ビス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-
d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) ケトン ※

※

30



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール (400.0g、1.80モル、実施例
5) をTHF (6ℓ、乾燥、恐らく不完全) に溶解し、窒
素雰囲気を保ちながら低温槽を用いて-20℃に冷却し
た。n-ブチルリチウム (1350ml、ヘキサン中1.6M、2.
16モル) を滴下ロートを用いて加え、得られた混合物を
室温になるまで放置した。この混合物を再び-20℃に冷
却し、ジメチルカーボネート (47.0ml、0.56モル) を加
えた。低温槽を取り除き、反応混合物を一晩攪拌しな
がら室温に戻した。この反応混合物に水 (3.0ℓ、2% H
OAc含有) を加え、得られた溶液をジエチルエーテル
(2×3.0ℓ) で抽出した。有機相を水 (2×1.0ℓ) で
洗浄し、乾燥した (Na₂SO₄、K₂CO₃)。溶剤を蒸発さ
せ、生成物を石油エーテル (沸騰範囲40–60℃) ととも
に磨砕した。MeOH/H₂O中での再結晶して分離した後の収

50

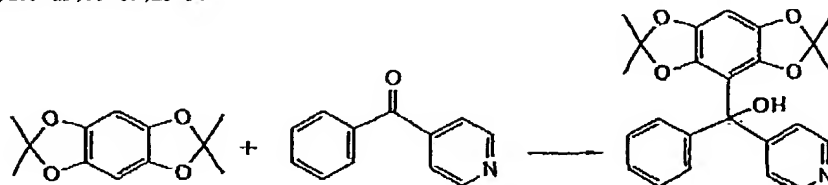
95

量は50.0g (106.0ミリモル、ジメチルカーボネートに関して18.9%)。

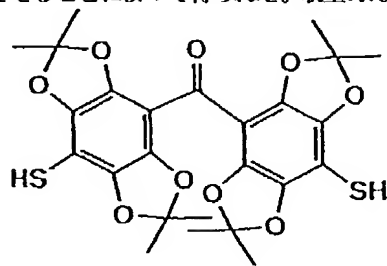
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6.42 (s, CH芳香族性, 2H); 1.60 (s, CH_3 , 24H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 184.55 (C=O); 140.51; 139.43; 118.86; 109.13; 95.89; 25.56

*



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール (3.030g, 13.60ミリモル、実施例5) を N_2 下でTHF (50ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム) に溶解した。この混合物を -78°C まで冷却した。 n -ブチルリチウム (5.10ml, 13.6ミリモル、トルエン中2.68M) をシリンジで5分間かけて加えた。15分後にドライアイス/アセトン冷却浴を氷水浴に交換し、反応混合物を1時間攪拌した。混合物は再び -78°C に冷却し、THF (10ml、Naベンゾフェノンケチル) に溶解したフェニルピリジルケトン (2.50g, 13.60ミリモル) を滴下した。1時間後、冷却浴を氷水浴に交換し、反応混合物を室温に戻し、3日間攪拌した。THF相を NaH_2O_4 (2 \times 50ml, 1.25M) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させると、粗生成物5.10gが得られた。分析上純粋な化合物は、粗生成物を、 CH_3CN とTHFとの熱混合物に溶解し、結晶化させることによって得られた。収量: 0.826g ※



ビス (8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) ケトン (0.6000g, 1.1236ミリモル、実施例51) を CH_3CN (50ml) に溶解し、 0°C に冷却した。 CH_2I (0.42ml, 6.74ミリモル) と K_2CO_3 (4.0g) を加えた。得られた混合物を室温で70分間攪拌した。全ての生成物を確実に溶存させるために、 K_2CO_3 をろ過して除去する前に、ジエチルエーテル (50ml) を加えた。ろ過して蒸発させると、純粋な表題の化合物が定量的収量 (0.630g, 100%) で得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 2.42 (s, CH_3 , 6H); 1.55 ★

96

* MS (サーモスプレー): M^+ + 23 493

実施例58

モノ (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -モノ
(フェニル) -モノ (ピリジン-4-イル) メタノール

※ (2.04ミリモル, 15%)。

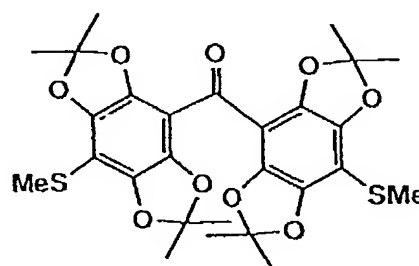
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 8.52 (m, CHピリジン, 2H, AA' XX' スピンシステム中のAA'); 7.26 (m, CHピリジン, 2H, AA' XX' スピンシステム中のXX'); 6.31 (s, CH, 1H); 4.61 (s, OH, 1H); 1.47 (s, CH_3 , 6H); 1.40 (s, CH_3 , 6H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 153.90; 149.16; 143.79; 140.83; 137.41; 127.85; 127.80; 127.53; 122.92; 118.17; 113.41; 110.08; 92.67; 79.28; 25.21; 25.10 (2メチル基が当量でないため25ppmで2つの共鳴)

MS (サーモスプレー): M^+ + 1 406

実施例59

ビス (8-メチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) ケトン



★ (s, CH_3 , 24H)

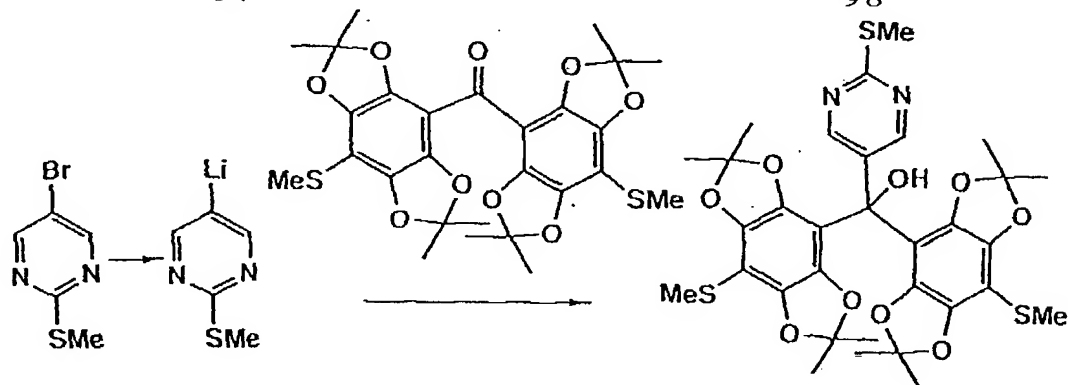
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 183.30; 140.15; 138.68; 118.94; 107.68; 105.49; 26.57; 25.34; 16.12

MS (サーモスプレー): M^+ + 23 (Na) 585; M^+ + 39 (K) 601

実施例60

ビス (8-メチルメルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -モノ (2-メチルメルカプト-ピリジン-5-イル) メタノール

97



5-ブロモ-2-メチルチオ-ピリミジン (0.250g、1.2195ミリモル) をTHF (50ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム) に溶解し、 -105°C に冷却した。n-ブチルリチウム (トルエン中0.455ml、1.2195ml) を加え、温度を15分間で -75°C に上げた後、 -105°C に下げた。ビス (8-メチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) ケトン (0.63146g、1.1236ミリモル、実施例59) を固体状態で加え、温度を徐々に室温に上げた (冷却浴の除去)。混合物を一晩攪拌し、NaCl (15ml、飽和) とジエチルエーテル (40ml) を加え、5分間攪拌した後、相を分離した。有機相を乾燥し (MgSO_4)、蒸発させると、粗生成物0.599gが得られた。純粋な生成物は、ジエ*

*チルエーテル中で結晶化させ、続いてジイソプロピルエーテル中で再度結晶化させることにより得られた。収量:0.115g (0.1669ミリモル、14.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 8.53 (s, 2H); 4.54 (1H, s); 2.55 (s, 3H); 2.41 (s, 6H); 1.49 (s, 24H)

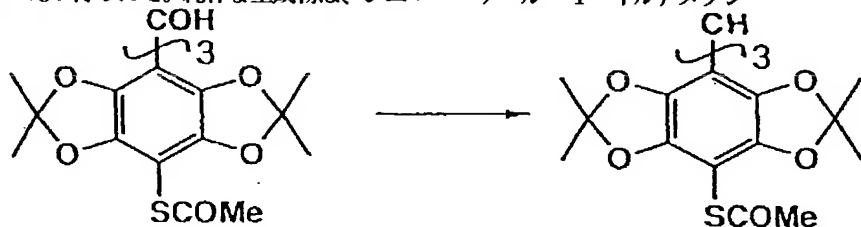
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 171.12; 156.42; 141.21; 137.54; 131.33; 118.26; 110.75; 101.18; 73.90; 25.38; 25.2

20 9

MS (サーモスプレー): $\text{M}^+ + 23$ (Na) 711

実施例61

トリス (8-メチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン



Na I (0.15972g、1.1256ミリモル) とトリメチルシリルクロライド (0.142ml、1.1256ミリモル) をアセトニトリル (50ml) 中で攪拌した。トリス (8-メチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (0.1286g、0.1407ミリモル、実施例49) を固体状態で加えると、溶液の色が帯褐色になった。60分後に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (20ml、飽和) を加え、相分離する前に混合物を5分間攪拌した。水相をジエチルエーテル (50ml) で抽出し、合併した有機相を乾燥し (MgSO_4)、蒸発させると、表題の化合物0.105g (0.1168ミリモル、86%) が得※

※られた。

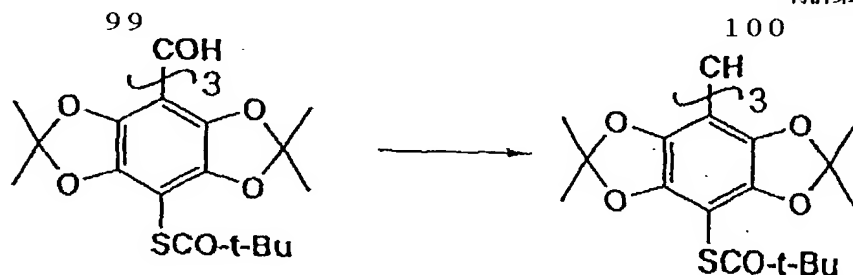
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5.42 (s, CH, 1H); 2.40 (s, CH₃, 9H); 1.53 (s, CH₃, 36H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 191.16; 141.20; 139.66; 118.35; 108.81; 90.39; 31.01; 29.88; 25.34

MS (サーモスプレー): $\text{M}^+ + 23$ (Na) 921

実施例62

トリス (8-三級ブチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン



Na I (0.185g、1.2342ミリモル) とトリメチルシリルクロライド (0.156ml、1.2336ミリモル) をアセトニトリル (50ml) 中で撹拌した。トリス (8-三級ブチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (0.220g、0.2056ミリモル、実施例47) を固体状態で加えると、溶液の色が帯褐色になった。60分後に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (20ml、飽和) を加え、相分離する前に混合物を5分間撹拌した。水相をジエチルエーテル (50ml) で抽出し、合併した有機相を乾燥し (MgSO_4)、蒸発させると、表題の化合物0.105g (0.1168ミリモル、86%) が得られた。トリス (8-三級ブチルカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (0.220g、0.2056ミリモル、実施例47) を固体状態で加えると、溶液の色が帯褐色になった。60分後に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (20ml、飽和) を加え、相分離する前に混合物を5分間撹拌した。水相をジエチルエーテル (50ml) で抽出し、合併した有機相を乾燥し (MgSO_4)、蒸発させると、表題の化合物0.105g (0.1168ミリモル、86%) が得られた。

* (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (0.205g、0.200ミリモル、97.3%)

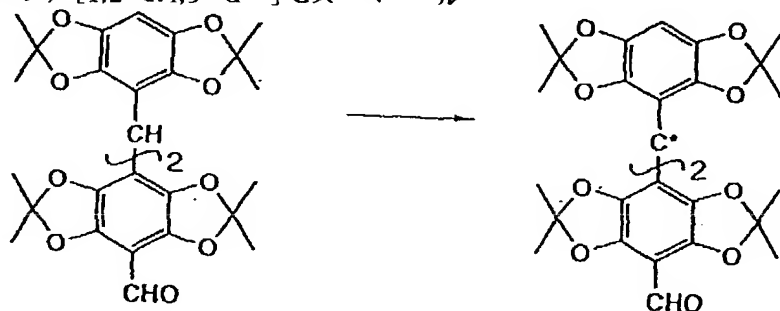
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5.42 (s, CH, 1H); 1.51 (s, CH₃, 36H); 1.29 (s, CH₃, 27H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 200.51; 141.45; 139.68; 17.99; 108.59; 90.78; 46.90; 31.03; 27.17; 25.34

MS (サーモスプレー): $\text{M}^+ + 23$ (Na) 1047

実施例63

ビス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -モノ (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メチル



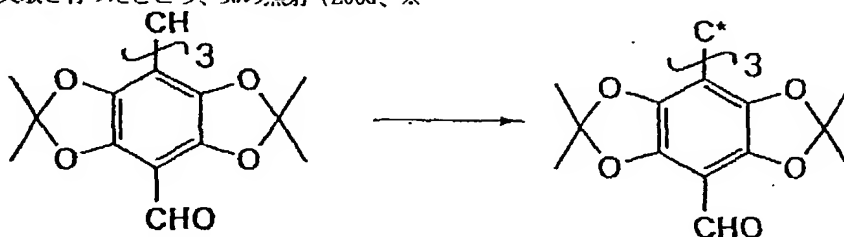
ビス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -モノ (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (0.100g、0.136ミリモル) (実施例23より) を、THF (40ml、 Al_2O_3) とDMSO (10ml、モレキュラーシーブ) の混合物に溶解した。tBuOK (0.0168g、0.150ミリモル) を加え、得られた混合物を1時間75℃に加熱した。この時点で溶液の色は暗緑黒色であった。I₂ (0.038g、0.150ミリモル) を加え、1分後に試料を採り、オーバーハウザー増加実験を行ったところ、5Wの照射 (200G、※

※548.9MHz、THF) で19倍の増加が測定された。エーテル (100ml) で希釈し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和、40ml) で抽出し、乾燥し (Na_2SO_4)、蒸発させたところ、5Wの照射で50のオーバーハウザー増加が得られた。

ESR (200G、548.9MHz、3本線、THF): 線幅85mG; a_{H} 175mG

実施例64

トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メチル



トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベン ★50★ゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4

101

ール)メタン(0.104g、0.134ミリモル、実施例23)を、DMSO(10ml)とジエチルエーテル(30ml)の混合物に溶解した。NaH(0.0037、0.134ミリモル、オイル中80%)とKOtBu(触媒量)を加え、得られた混合物をアルゴン下で撹拌した。不規則な時間間隔で試料(約50ml)を採り、アルゴン下でDCI/D₂O(10% DCI)で反応停止した。2時間15分後、反応停止物からのジエチルエーテル抽出物を蒸発させて¹H-NMRを測定すると、37%のジウテリウム置換(アニオンの生成)が示された。開始から18時間後に、ジウテリウム置換レベルは70%であった。この時点でフラスコ内の残留量は78mgと計算された。I₂(0.056g、2当量)を加え、2分間の反応時間後に、反応混合物を仕上げ処理した。混合物をジエチルエーテル(50ml)で希釈し、Na₂S₂O₃(飽和、2×25ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、蒸発させると、0.030g(40.8%)が得られた。ラジカル含量は、¹H-NMR(Ev*

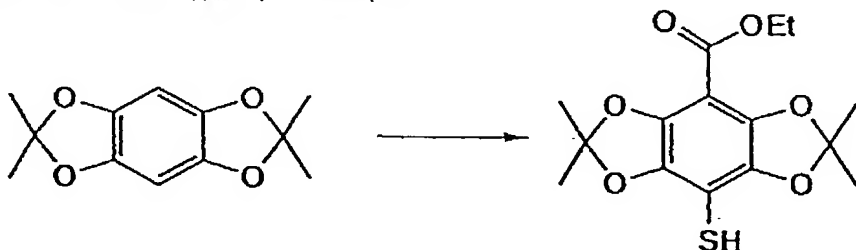
102

*ans法)によると60%であり、HPLC(Kromasil 10nm、C8、長さ250mm、内径4.6mm、CH₃CN:H₂Oを20分間で70:30から100:0に勾配、UV 254nmで検出)によると64%であった。オーバーハウザー増加(200G、548.9MHz、THF中5.9mM):9mWで51、18mWで88、5Wで251

トリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチルラジカルのHPLCクロマトグラムは、このラジカルに対応するピークを5.93sに示し、出発物質に対応するピークを6.58sに示した。また、HPLCで分離されたこれらの物質は、明瞭なUVスペクトルを示した。

実施例65

8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)カルボン酸エチルエステル



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール(4.00g、18.00ミリモル、実施例5)をジエチルエーテル(50ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)に溶解し、n-ブチルリチウム(7.56ml、18.90ミリモル、ヘキサン中2.5M)を加え、得られた溶液を30分間還流させた。更にジエチルエーテル(30ml)を加え、混合物を-70℃に冷却し、Se(0.5759g、17.96ミリモル)を加え、温度を0℃に上げた。温度が上昇してから2時間後にTHF(100ml)を加え、混合物を再び-70℃に冷却した。n-ブチルリチウム(8.64ml、18.0ミリモル)を加え、温度を0℃に上げた。1時間45分後に、3首反応フラスコの1首に取り付けた焼結ガラス(No.4)を通してスラリーをろ過した。白色結晶(リチウム塩)をジエチルエーテル(50ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)を用いてアルゴン下で洗浄し、焼結物を通する過によりエーテルを除去した。乾燥したリチウム塩の入ったフラスコの重量を量ったところ、約8ミリモルのリチウム塩がフラスコ内に残留していることが示された。この塩にTHF(70ml)を加え、混合物を0℃に冷却し、ジエチルカーボネート(0.654ml、5.4ミリモル)をカニューレで溶液に注入し、混合物を一晩放置して室温にした。混合物をエーテル(300ml)で希釈し、NaH₂PO₄緩衝液(2×50ml、飽和)で抽出し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させると、表題の化合物1.60g(4.90ミリモル)、ジエチルカーボネートに関して90.7%)が得られた。

※ ¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ: 4.36(k, CH₂, 2H); 1.70(s, CH₃, 12H); 1.35(t, CH₃, 3H)

MS(EI): M⁺ 326; 280; 224

実施例66

トリス(2-メトキシカルボニルチエン-4-イル)メタン



乾燥粉末状AlCl₃(47.12g、0.353モル)を3首フラスコ中に入れ、チオフエン-2-カルボン酸エチルエステル(20.0g、0.141モル)とクロロホルム(47.8g、32.3ml、0.40モル)の混合液を迅速に、しかし滴下により加えた。還流温度で1.5時間加熱した後、混合物を50% HCl水溶液(100ml)で加水分解した。CH₂Cl₂(3×150ml)で抽出し、次いで合併した有機相を乾燥し(MgSO₄)、蒸発させると、粗生成物が赤色固体として得られた。石油エーテル/EtOAcを溶離剤として用い、短いシリカカラムを通してろ過し、次いで蒸発させると、表題の化合物が淡黄色固体として得られた。収量: 17.9g(88%)。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ: 7.56(CH, 3H, d, J=1.6Hz); 7.12(CH, 3H, m); 5.50(CH, 1H, s); 3.84(OMe, s, 3H)

※50 ¹³C-NMR(CDCl₃, 75MHz) δ: 162.31(C=O); 143.7

103

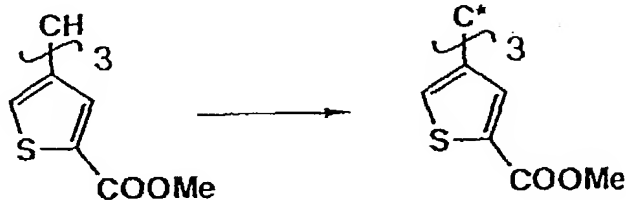
104

9 (4重項C- O_2Me); 134.56 (4重項C-CH); 133.59 (チエニルCH); 129.03 (チエニルCH); 52.08 (OCH_3)

* トリス (2-メトキシカルボニルチエン-4-イル) メチル

実施例67

*



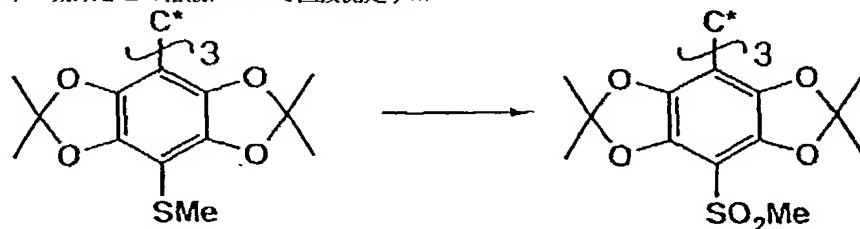
トリス (2-メトキシカルボニルチエン-4-イル) メタン (0.218g, 0.5ミリモル、実施例66) を、アルゴン雰囲気下で乾燥THF (25ml) に溶解した。固体KOtBu (0.055g, 0.5ミリモル) を加え、溶液を30分攪拌し、1

※ると、5Wで4であった。

実施例68

トリス (8-メチルスルフォニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メチル

2 (0.127g, 1.0ミリモル) を加えた。



オーバーハウザー効果をこの溶液について直接測定す※

トリス (8-メチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メチル (0.163g, 0.20ミリモル、ラジカル含量約15%、実施例8) を、アルゴン雰囲気下で CH_2Cl_2 (10ml) に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (0.207g, 1.20ミリモル) を加えた。15分間攪拌した後、反応混合物のESR分光分析によると、新たなラジカルが示された。

★ 表題の化合物は、トリス (8-メトキシカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (実施例15) を合成する際の副生物として、約5%の収率で単離された。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 3.84 (s, 6H); 1.50 (s, C H₃, 36H)

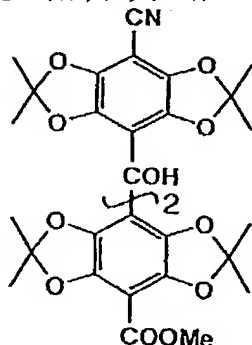
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 163.43; 141.70; 140.57; 139.29; 139.07; 119.92; 118.50; 116.34; 114.52; 111.58; 99.30; 78.49; 72.51; 51.89; 25.54; 25.48

MS (EI): M⁺ 833

IR (KBr, cm^{-1}): 3000 (CH); 2240 (CN); 1760 (C=O)

実施例70

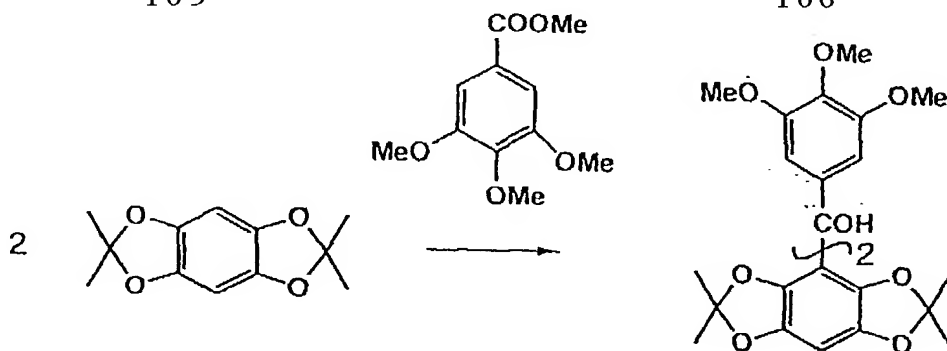
ビス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -モノ (1,2,3-トリメトキシ-5-フェニル) メタノール



40

105

106



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d']
ビス (1,3) ジオキソール (2.22g、10.0ミリモル、実施
例5) をTHF (50ml、ベンゾフェノンケチルナトリウ
ム) に溶解し、 -20°C に冷却した。n-ブチルリチウム
(4.80ml、12.0ミリモル、トルエン中2.5M) を加え、温
度を常温に上げた。混合物を -20°C に再冷却し、THF (1
0ml) に溶解した3,4,5-トリメトキシ安息香酸メチルエ
ステル (1.13g、5.0ミリモル) を加え、得られた混合物
を常温で一晩攪拌した。溶液を酸性の水 (2% AcOH、5
0ml) に注ぎ、ジエチルエーテル (2 \times 50ml) で抽出し
た。有機相を水 (2 \times 50ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2S
 O_4)、蒸発させると、表題の化合物3.10g (4.7ミリモ

*ル、97%) が得られた。

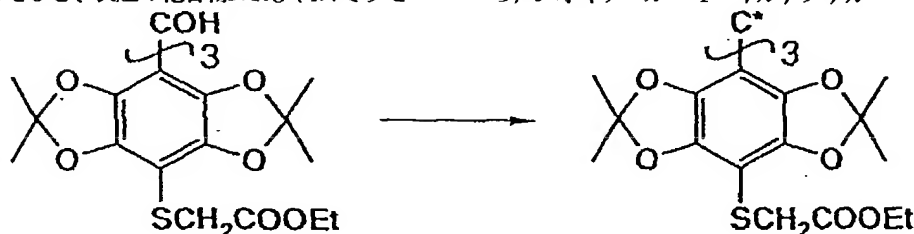
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6.75 (s, 芳香族性H, 2
H); 6.28 (s, 芳香族性H, 2H); 3.83 (s, OCH_3 , 3H); 3.76
(s, OCH_3 , 6H); 1.44 (s, CH_3 , 24H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 152.29; 140.33; 138.81; 1
38.25; 137.56; 117.07; 113.58; 105.52; 92.06; 76.77; 60.8
6; 56.16; 25.30; 25.19

MS (サーモスプレー): $\text{M}^+ + 23$ (Na) 661

実施例71

トリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-
テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,
3) ジオキソール-4-イル) メチル



トリス (8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-
テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,
3) ジオキソール-4-イル) メタノール (0.050g、0.0
48ミリモル、実施例27) を、乾燥THF (20ml) に溶解し
た。Ar (g) 下で $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}$ (0.020ml、0.080ミリモル)
を加えると、強い青色が現れた (炭素カチオンの生
成)。1時間後、Chelex-100と SnCl_2^+ との錯化合物、
すなわちChelex-100- Sn^{2+} [0.50g、 Sn^{2+} 0.05ミリ当
量; (Chelex-100- Sn^{2+} 錯化合物の調製: 20g (Na^+ 58
ミリ当量) のChelex-100を水100ml中の $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 14g
(116ミリ当量) で処理した。固形物質をろ過し、水 (1
00ml)、EtOH (500ml) およびエーテル (100ml) で洗浄
し、0.1torrのデシケータ内で乾燥すると、乾燥錯化合

※物 (25g) が得られた] を加え、15分後にZn粉末 (0.030
g、0.450ミリモル) を加えた。反応混合物は褐色に変色
し始めた。そのまま、この反応混合物を SiO_2 (Merck、
0.043-0.060mm) で充填した3cm (内径1cm) のガラスカ
ラムを通してろ過し、ジエチルエーテルで溶離した。溶
離液を乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、溶剤を蒸発させると、
黒色の結晶塊 (0.048g、95.8%) が得られた。

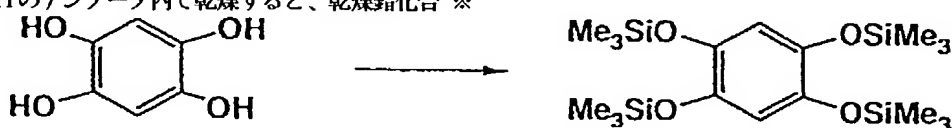
オーバーハウザー増加: THF中1.84mMにおいて9mWで89

(濃度はNMR-Evans法により評価した)

ESRスペクトル: 7本線、線幅31mG、 a_H 62mG

実施例72

1,2,4,5-テトラトリメチルシリルオキシベンゼン

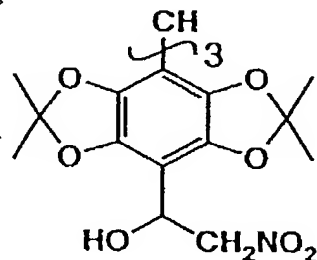


1,2,4,5-テトラヒドロキシベンゼン (14.20g、100ミ
リモル、実施例4) をピリジン (100ml) およびジエチ

★ルエーテル (100ml) 中に分散させ、 Me_3SiCl (70ml、64
★50ミリモル) を徐々に加えた (熱放出)。3時間後、ピ

107

リジニウムクロライドをろ別し、ろ液（赤色）の溶剤を蒸発させると、赤色の油状物残り、これをエーテルに溶解し、さらに固体物質をろ別し、ろ液（赤色）の溶剤を蒸発させた。残留物をジエチルエーテルに溶解し、水（2×50ml）で抽出した。有機相を分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、溶剤を蒸発させ、残った結晶性物質を冷 MeOH で洗浄すると、白色の結晶（針状晶）が残り、これを真空乾燥すると、112℃で溶融する物質（4.6g、10%）が得られた。



*

108

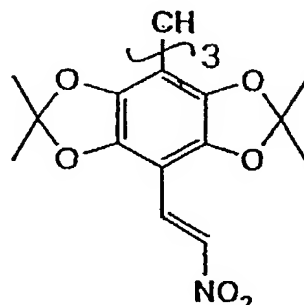
* GC/MSは m/z 430 (100%)を示した。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6.32 (s, CH, 2H); 0.20 (s, Si (CH_3)₃, 36H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 140.17; 113.63; 0.15

実施例73

トリス（8-ニトロエテニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス（1,3）ジオキソール-4-イル）メタン

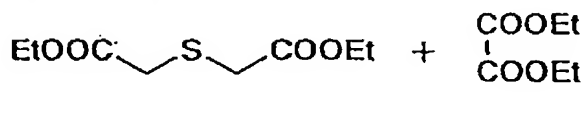


トリス（8-ニトロメチルヒドロキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス（1,3）ジオキソール-4-イル）メタン（0.670g、0.710ミリモル、実施例83）を、 Ac_2O （30ml）に溶解し、 NaOAc （2.00g、24.4ミリモル）を加え、反応混合物を0.5時間還流させた。溶液は濃赤色に変化した。溶剤を蒸発させ、残留物をエーテル（100ml）と水（50ml）に分配した。有機相分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、溶剤を※

20※蒸発させると、濃赤色の結晶性残留物（0.62g、98%）が得られた。 $^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルは、実施例82で得られた同じ生成物について記録されたスペクトルと同一であった。

実施例74

3,4-ジヒドロキシ-2,5-チオフェニルジカルボン酸ジエチルエステル



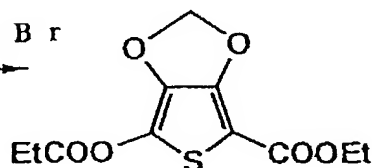
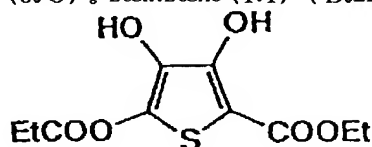
ナトリウム（27.8g、1.21モル）を還流している無水 EtOH （1300ml）に注意深く溶解し、ビス（エトキシカルボニルメチル）サルファイド（108.0g、0.540モル）およびジエチルオキサレート（81.8g、0.540モル）の混合物を滴下した。反応混合物を1時間還流させ、放冷し、ろ過し、酸性化した。新たに生じた沈澱をろ過し、真空中で乾燥した（80℃）。 $\text{EtOH}:\text{EtOAc}$ （1:1）（450ml）か★

★ら再結晶すると、チオフェンが二つの収穫として得られた。93.2g（67%）。

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 75MHz) δ : 161.93; 150.15; 107.92; 60.80; 14.11

実施例75

3,4-メチレンジオキシー-2,5-チオフェンジカルボン酸ジエチルエステル

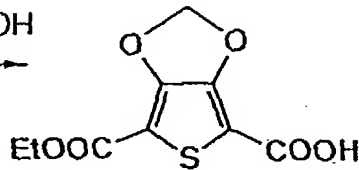
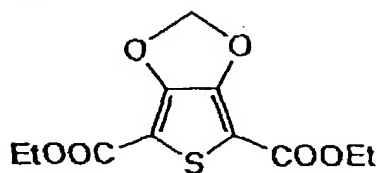


3,4-ジヒドロキシ-2,5-チオフェニルジカルボン酸ジエチルエステル（68.4g、300ミリモル、実施例74）、プロモクロロメタン、 K_2CO_3 （40.0g）および Na_2SO_4 （4スプーン4杯）を DMSO （315ml）中で混合し、24時間還流した。反応混合物をろ過し、冷却し、再度ろ過し ☆50

☆た。溶剤を蒸発させ、残った固形残留物を CH_2Cl_2 に溶解し、ろ過した。ろ液を水、10% NaHCO_3 および水で洗浄した。有機相を分離し、乾燥し（ Na_2SO_4 ）、ろ過し、溶剤を蒸発させると、結晶性残留物が得られた。これを無水 EtOH から再結晶すると（800ml；ろ過は溶剤が熱いうちに

行う)、所望の生成物である3,4-メチレンジオキシー-2,5-チオフエンジカルボン酸ジエチルエステル(11.8g、15%)が得られた。融点124℃。

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 75MHz) δ : 160.13; 151.51; 113.36; 104.20; 61.87; 14.46



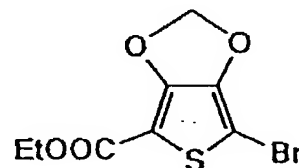
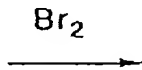
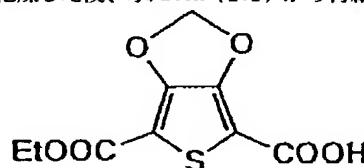
3,4-メチレンジオキシー-2,5-チオフエンジカルボン酸ジエチルエステル(3.08g、11.3ミリモル、実施例75)を、 EtOH/KOH (EtOH 88ml および KOH 5.57g、11.3ミリモル) 中で48時間還流させた。反応混合物を放冷し、沈澱をろ過し、フィルターケーキを冷たい0.1Mの HCl とともに磨砕した。最初のろ過で得られた塩基性ろ液を同様に0.1Mの HCl とともに磨砕し、これらの酸性化で得られた結晶を集め、乾燥した後、水/ EtOH (1:1) から再結晶※

※すると、所望のモノ-カルボン酸2.62g (95%) が得られた。

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 75MHz) δ : 161.11; 159.83; 151.07; 150.64; 112.65; 105.43; 103.39; 61.35; 14.07

実施例77

3,4-メチレンジオキシー-2-ブプロモ-5-エトキシカルボニルチオフエン



(Chem. Ber. 108 (1975) p. 576参照)。

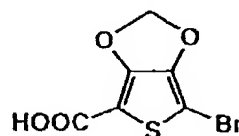
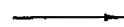
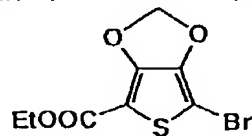
3,4-メチレンジオキシー-2,5-チオフエンジカルボン酸モノエチルエステル(5.00g、20.5ミリモル、実施例76)を、水(115ml)に溶解し、この溶液を K_2CO_3 でpH 11のアルカリ性にした。この溶液をろ過し、 Br_2 (1.8mmol) を1時間かけて加える前に、50℃に加熱した。結晶が沈澱し、この沈澱をろ別し、フィルターケーキを水洗★

★して乾燥すると、93℃で溶融する所望の生成物2.3g (34%) が得られた。

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 75MHz) δ : 160.11; 150.32; 147.09; 110.75; 102.96; 85.64; 6.45; 14.33

実施例78

3,4-メチレンジオキシー-2-ブプロモ-5-カルボキシチオフエン



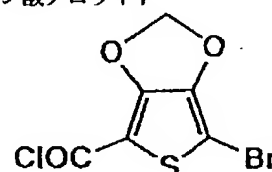
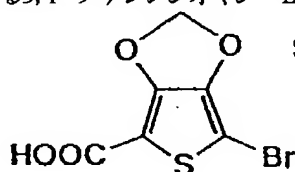
NaOH (10%) と MeOH とを1:1 (80ml) の割合で混合し、3,4-メチレンジオキシー-2-ブプロモ-5-エトキシカルボニルチオフエン(1.91g、7.00ミリモル、実施例77)に加え、反応混合物を60-70℃に加熱し、この温度に2時間保った。冷却後、反応混合物をろ過し、ろ液中の MeOH を蒸発させ、水を加えた。10%の HCl で酸性化すると遊離酸である3,4-メチレンジオキシー-2-ブプロ

モ-5-カルボキシチオフエンが沈澱し、これをろ過し、デシケター (P_2O_5) 中で乾燥すると、1.41g (82%) が得られた。

MS (EI 70 eV) : m/z 324および322 TMS誘導体

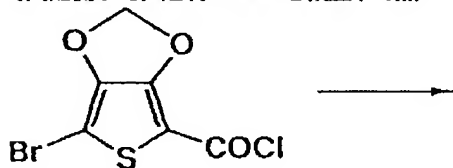
実施例79

3,4-メチレンジオキシー-2-ブプロモ-チオフエン-5-カルボン酸クロライド

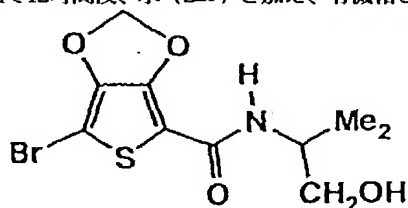


111

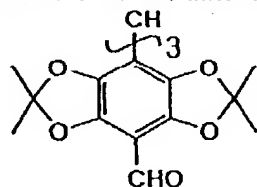
3,4-メチレンジオキシ-2-ブロモ-5-カルボキシチオフェン (9.64g, 38.4ミリモル、実施例78) を、乾燥DMF (0.73ml) に溶解し、 SOCl_2 (38ml) を加え、反応混合物を5時間還流した。過剰の SOCl_2 を減圧下で蒸 *



実施例79からの粗製3,4-メチレンジオキシ-2-ブロモチオフェン-5-カルボン酸クロライド (0.398ミリモル) を、 CH_2Cl_2 (1.0ml) に溶解し、 CH_2Cl_2 (1.0ml) 中の2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (0.478ミリモル) と4,4-ジメチルアミノピリジン (0.059g, 0.478ミリモル) との混合物に、徐々に0℃で滴下した。室温で12時間後、水 (2ml) を加え、有機相を ※



実施例80の生成物 (0.100g, 0.370ミリモル) を CH_2Cl_2 に溶解し、0℃に冷却し、 SOCl_2 (740ミリモル) を添加する前に、モレキュラーシーブ (3Å, 350℃で真空乾燥) を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。過剰の溶剤および SOCl_2 を減圧下に除去し、残留物を10% Na_2CO_3 と CH_2Cl_2 (1.0ml) との間に分配させた。有機相を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、ろ過し、溶剤を蒸発させる★

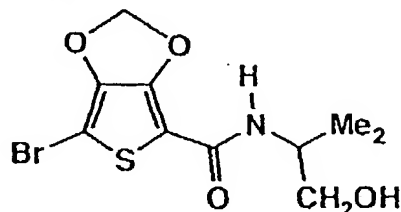


トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン (0.45g, 0.59ミリモル、実施例23)、ニトロメタン (20ml, 290ミリモル) および酢酸アンモニウム (0.12g, 1.56ミリモル) を混合し、100℃で6.5時間加熱した。冷却した後、水 (70ml)、次いでエーテル (100ml) を加えた。有機相を分離し、乾燥し (Na_2SO_4)、溶剤を蒸発させると、暗赤色油状物が残った。これはポンプ乾燥した後に固化して、生成物0.38g (72%) が得られた。

112

* 発して除去すると、酸クロライド9.75g (94%) が得られ、これはさらに精製しないで次の反応 (実施例80参照) に用いた。

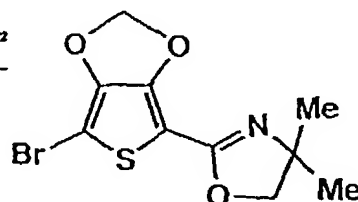
実施例80



※ 分離し、さらに水 (2×2ml) で洗浄した。有機相を、粉砕 CaCl_2 を充填した小型ビペットに通過させて乾燥し、蒸発すると、生成物0.1286g (85%) が得られた。

TMS誘導体についてのGC/MSは、 m/e 321/323で (M^+ -TMS+H) (Br含有) を示した。

実施例81

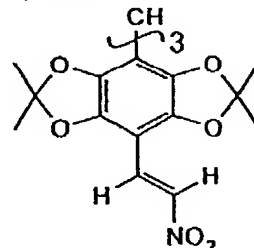


★と、所望の生成物0.050g (44%) が得られた。

TMS誘導体についてのGS/MSは、303/305で (M^+ Br含有) を示した。

実施例82

トリス (8-ニトロエチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタン



☆ ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.98 (d, CH- NO_2 , ^1H , JHH 11Hz); 7.80 (d, CH, ^1H , JHH 11Hz); 5.41 (s, CH, ^1H); 1.54 (s, CH₃, 36H)

^{13}C NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 137.10; 136.86; 136.01; 126.29; 116.63; 107.32; 95.42; 68.89; 22.78

MS (EI): M^+ + 1 891 (40%); M^+ 890 (75%); 818 (100%)

実施例83

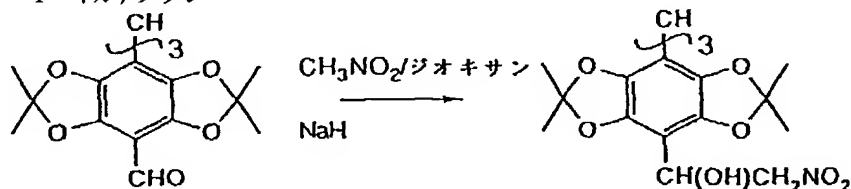
トリス (8-ニトロメチルヒドロキシメチル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,

☆50

113

114

3) ジオキソール-4-イル) メタン



トリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン(0.150g、0.197ミリモル、実施例23)とニトロメタン(0.36g、5.9ミリモル)とを、乾燥ジオキサン(20ml)中で混合し、NaH(0.030g、0.197ミリモル、油中80%)を常温に加えた。一晚攪拌した後、反応をTLCで調べると、反応は終了していることが認められた。これは反応混合物のIR(NaCl上のフィルム)により確認され、即ちCHOフラグは検出できなかった。水(50ml)と数滴のHCl(2M)とを加えた。混合物をエーテル(3×50ml)を用いて抽出した。有機抽出物を水(40ml)で洗浄し、乾燥し(Na₂SO₄)、溶剤を蒸発させると、黄色結晶性残留物が残った。生成物を、溶離剤とし

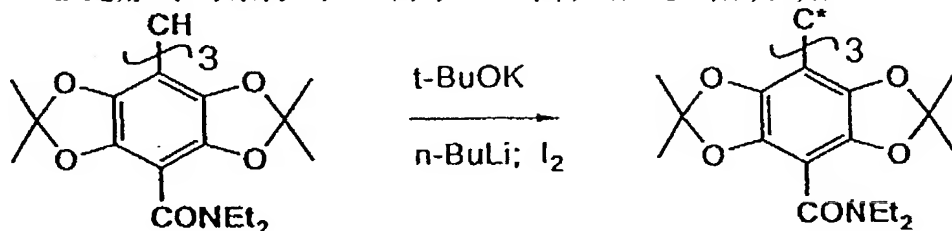
10 *フィーで処理した。純粋な生成物を含むフラクションをブールして、溶剤を蒸発させると、0.150g(81%)が得られた。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ: 5.40-5.50(m, CH-O, ¹H); 5.36(s, CH, ¹H); 4.79-4.86(m, CH₂NO₂, ¹H); 4.61-4.66(m, CH₂NO₂, ¹H); 3.07(s, OH, ¹H); 1.50(s, CH₃)

¹³C-NMR(CDCl₃, 75MHz) δ: 139.87; 137.08; 118.38; 118.21; 78.80; 64.94; 30.58; 25.36; 25.30(CH₃, 不整に起因する2つの共鳴)

実施例84

トリス(8-ジエチルアミノカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル



トリス(8-ジエチルアミノカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン(0.076g、0.080ミリモル、実施例87)を、乾燥THF(40ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)と乾燥DMSO(10ml、モレキュラーシーブ4Å)との混合物にN₂下で溶解した。KOtBu(0.009g、0.080ミリモル)を加え、混合物を室温で4時間攪拌した。

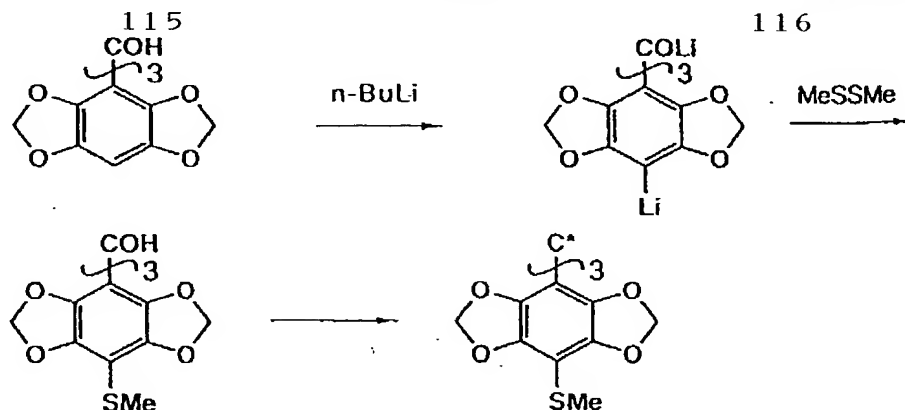
n-BuLi(0.1ml、トルエン中2.5M、0.25ミリモル)を加え、反応混合物の色が暗赤色に変わった後、I₂(0.※

30※041g、0.16ミリモル)を加えた。この溶液の試料をESR分光分析法で調べると、<5%のラジカル含量が示された。

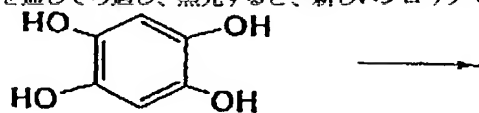
オーバーハウザー増加: 2Wで2-10

実施例85

トリス(8-メチルチオベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノールおよびトリス(8-メチルチオベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル



トリス(ベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(1.00g、1.90ミリモル、実施例3)を、Ar(g)下で乾燥THF(25ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)を混合し、 -78°C に冷却した。 $n\text{-BuLi}$ (3.8ml、ヘキサン中2.5M溶液)をシリンジを用いて加えた。冷却浴を取り去り、得られた混合物を室温になるまで放置した。混合物は粘稠なペースト状に変わり、攪拌を促進するためにTHF(25ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)を加えた。一日後、 CH_3SCH_3 (1ml)を加えた。混合物はほとんどすぐに均質(および暗色)になった。2時間後、反応混合物を氷水(200ml)に注ぎ、 CH_2Cl_2 (3 \times 100ml)で抽出した。有機相を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、溶剤を蒸発させると、暗褐色のシロップが得られた。これを CHCl_3 に溶解し、 SiO_2 を通してろ過し、蒸発すると、新しいシロップ*



1,2,4,5-テトラヒドロキシベンゼン(0.284g、2.0ミリモル、実施例4)とイミダゾール(0.81g、12.0ミリモル)とを、乾燥DMF(15ml)に溶解し、攪拌しながらジ-*t*-ブチルジクロロシラン(1.28g、6.0ミリモル)を滴下した。溶液を15時間攪拌し、ジエチルエーテル(50ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)を加えた。有機相をHCl(2 \times 25ml、5%)、NaOH(2 \times 25ml、1M)および水(25ml)で洗浄し、乾燥し、蒸発すると、黄色の固体残留物0.50gが得られた。ジイソプロピルエーテルから再結晶化すると、純粋な淡黄色の化合物0.33g(39%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6.12(s, CH, 2H); 1.05 ※

*が得られた。この褐色シロップを、溶離剤として Et_2O を用いて SiO_2 のクロマトグラフィーで処理した。($\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 混合物中の試料をカラムに適用した)。収量は1.05g、84%であった。

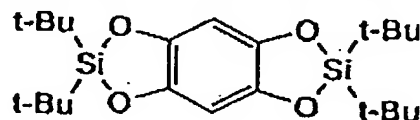
MS(EI 70ev): M^+ +662; 646; 616; 570

トリス(8-メチルチオベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノールを、他の実施例に記載したようにして、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (カチオン生成)と CrCl_2 (還元剤)とを用いて、対応するラジカルに変えた。ESRスペクトルは、THF中1mM濃度で120mGの線幅を示した。

オーバーハウザー増加は、5Wで10であった。

実施例86

2,6-ジシリシウム-2,2,6,6-テトラ-三級ブチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール

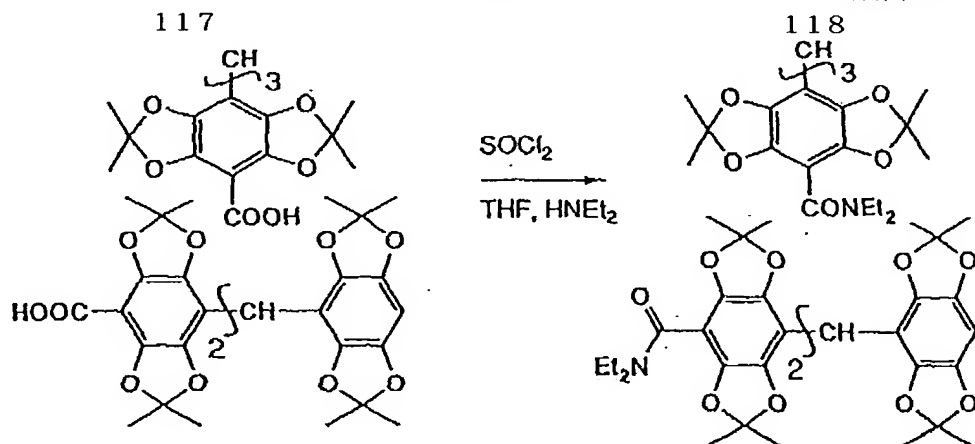


※(s, bu, 36H)

MS(EI, 70ev, GLC inlet) m/e : 425(3); 424(12); 423(36); 422(100); 383(14); 382(31)

実施例87

トリス(8-ジエチルアミノカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンおよびビス(8-ジエチルアミノカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-モノ(2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン



トリス(8-カルボキシ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンと、ビス(8-カルボキシ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-モノ(2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタンとの粗製混合物(1.00g、実施例18から)を、乾燥THF(10ml)に室温で溶解し、 SOCl_2 (0.61ml、8.4ミリモル)を加え、2.5時間撹拌を続けた。溶剤と過剰の SOCl_2 とを減圧下で蒸発させると、褐色の結晶性残留物が残り、これを真空ポンプ(<1 Torr)で10時間乾燥した。この残留物を乾燥THF(5ml)に溶解し、 Et_3N (1.50g、21.0ミリモル)を加え、12時間撹拌した。反応混合物をエーテル(75ml)と水(50ml)との間に分配させた。有機相を分離し、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、溶剤を蒸発させると、褐色の結晶性残留物が残った。クロマトグラフィー(RP8、10 μm 、20 \times 250mm、 $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ 75:25)で分離すると、トリス(8-ジエチルアミノカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン0.100g(0.098ミリモル、14%)、およびビス(8-ジエチルアミノカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-モノ(2,2,6,6-テトラメ

*チルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン0.150g(160ミリモル、37%)が得られた。収率は2工程(実施例18の反応を含む)について計算した。

トリス(8-ジエチルアミノカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン:

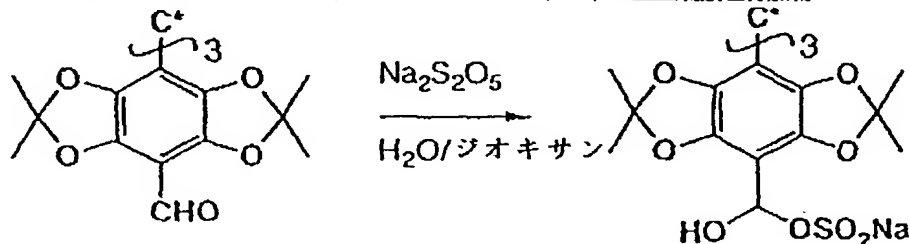
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.06–1.12 (t, CH_3 , 3H); 1.17–1.24 (t, CH_3 , 3H); 1.52 (s, CH_3 , 36H); 3.26–3.37 (q, CH_2 , 2H); 3.51–3.60 (q, CH_2 , 2H); 5.41 (s, CH, 1H)

ビス(8-ジエチルアミノカルボニル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-モノ(2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン:

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.06–1.12 (t, CH_3 , 3H); 1.17–1.24 (t, CH_3 , 3H); 1.52 (s, CH_3 , 24H); 1.54 (s, CH_3 , 12H); 3.26–3.37 (q, CH_2 , 2H); 3.51–3.60 (q, CH_2 , 2H); 5.41 (s, CH, 1H); 6.21 (s, 芳香族性H, 1H)

実施例88

トリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル重亜硫酸塩付加物



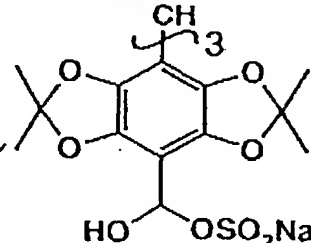
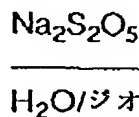
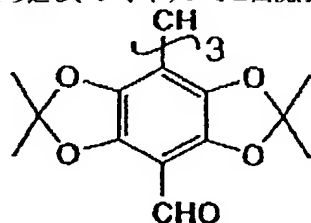
ラジカル含量約10%のトリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチル(0.065g、0.976ミリモル、実施例64)と、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0.370g、1.95ミリモル)とを、 N_2 (g)下に25mlの丸底フラスコ中で混合し※50

※た。水(1.5ml、Heで15分間脱ガス)とジオキサン(1.5ml、Heで15分間脱ガス)とを加えた。15分撹拌した後、ほとんどの固体物質は溶解した。HPLC分析によると、出発アルデヒドは45分後に消費されたことが示された。オーバーハウザー実験により、反応混合物中にラジカルが

119

存在することが確認された。オーバーハウザー増加は、5Wのマイクロ波出力で59であった。ESR:4本線、線幅 133mG、 a_H 973mG

この重亜硫酸塩付加物をジオキサンの添加により沈殿させ、沈殿をろ過し、ジオキサンで2回洗浄した。生成*



この反応は、前記実施例88に詳記したトリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メチルラジカルの重亜硫酸塩付加物を生成させるのと同様に、トリス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン(0.050g、0.066ミリモル、実施例2 3)と、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (0.285g、1.5ミリモル)とを用いて行なった。 NaHSO_3 を含む結晶0.140g(理論的収量は0.070 ※

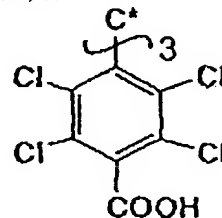
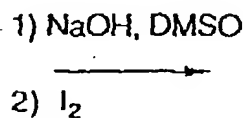
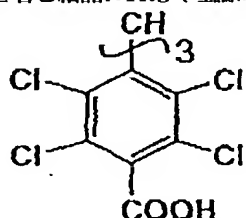
※g)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, D_2O) δ : 1.4 (d, CH_3 , 36H); 5.2 (s, CH , 1H); 5.3 (s, CH-OH , 3H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (75MHz, D_2O) δ : 24.4 (d, CH_3); 28.0 (s, C-H); 102 (s); 107 (s); 119 (s); 138 (s); 140 (s); 164 (s)

実施例90

トリス(4-カルボキシ-2,3,5,6-テトラクロロフェン-1-イル)メチル



トリス(4-カルボキシ-2,3,5,6-テトラクロロフェン-1-イル)メタン(0.690g、0.87ミリモル[IR (KBr, cm^{-1}) 3450 (O-H str.), 2920 (O-H str.), 1720 (C=O str.), 1550, 1420 (塩素化アリール中のC-C)], $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 8.00 (s, CH , 1H), $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 75MHz) δ : 164.35, 132.40, 132.26, 133.00, 132.00, 56.88]を、DMSO(10ml)中のNaOH(s)(0.090g、3.6ミリモル)と混合し、暗所で24時間攪拌した。 I_2 (0.110g、0.43ミリモル)をエーテル(40ml)に溶解し、この溶液を加え、得られた混合物を15分間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO_3 (100ml)に

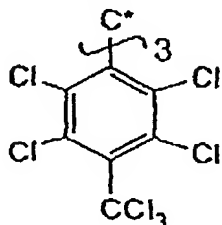
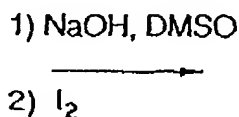
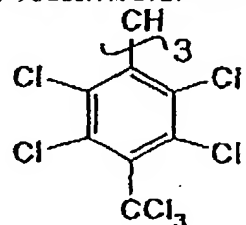
30★注いだ。相を分離し、水相(pH2)をpH1~2の酸性にした(濃HCl)。酸性水相をエーテル(2×100ml)で抽出した。エーテル相を合併し、乾燥し(Na_2SO_4)、ろ過し、溶剤を蒸発させると、淡褐色の半結晶性残留物0.250g(36%)が得られた。

ESR(200G):1本線、線幅 570mG

オーバーハウザー増加(水中0.2M、200G、548.9MHz):2Wのマイクロ波出力で2~10

実施例91

トリス(4-トリクロロメチル-2,3,5,6-テトラクロロフェン-1-イル)メチル



トリス(4-トリクロロメチル-2,3,5,6-テトラクロロフェン-1-イル)メタンを、実施例90に記載したようにして対応するラジカルに変えた。

☆ ESR(200G):1本線、線幅 1500mG

オーバーハウザー増加(200G、548.9MHz):2Wのマイクロ波出力で2~10

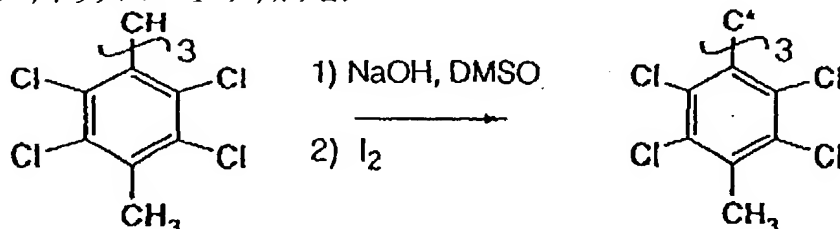
121

122

実施例92

トリス(2,3,5,6-テトラクロロ-4-メチルフェン-1-イル)メタン

* 1-イル)メチル



トリス(2,3,5,6-テトラクロロ-4-メチルフェン-1-イル)メタンを、実施例90に記載したようにして対応するラジカルに変えた。

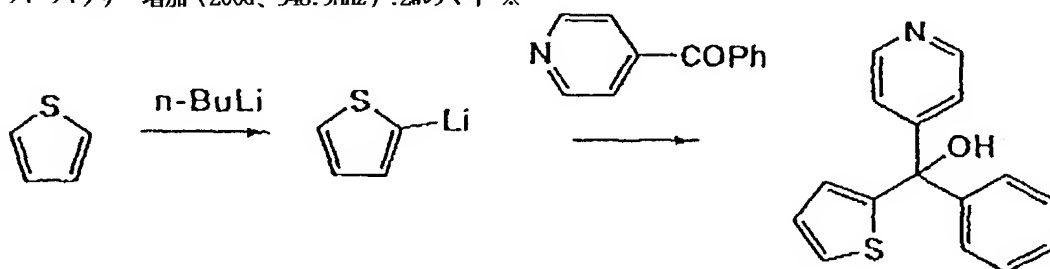
ESR (200G): 1本線、線幅 3200mG

オーバーハウザー増加 (200G, 548.9MHz): 2Wのマイ ※

10※クロ波出力で2~10

実施例93

(フェニル)-(ピリド-4-イル)-(チエン-2-イル)メタノール



チオフェン(1.150g、13.60ミリモル)を、アルゴン下でジエチルエーテル(50ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)に溶解した。n-ブチルリチウム(5.10ml、13.60ミリモル)を、シリンジを用いて速やかに加えると熱が発生した。得られた混合物を室温で1時間15分間攪拌した。-75℃に冷却した後、THF(10ml)に溶解したベンゾイルピリジン(2.50g、13.6ミリモル)を10分間かけて加え、得られた混合物を室温で60時間攪拌した。得られた濃厚な黄色懸濁液をTHF(100ml)で希釈し、 NaH_2PO_4 緩衝液(1.25M、100ml)を加えた。有機相を分離し、さらに NaH_2PO_4 緩衝液(2×30ml、1.25M)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、蒸発させると、粗製物質3.24gが得られた。クロマトグラフィー(フラッシュ、TLC)★

★ゲル 125g、 CH_2Cl_2 :ジエチルエーテル 4:6)で処理すると、表題の化合物1.83g(6.85ミリモル、50%)が得られた。

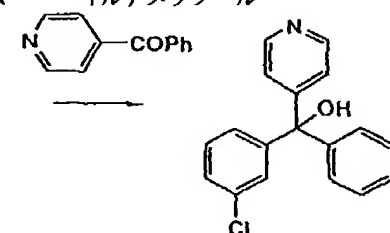
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ : 8.49 (m, 1H); 7.49-7.47 (q, 1H); 7.35-7.24 (m, 7H); 6.97-6.95 (q, 1H); 6.70-6.68 (q, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 75MHz) δ : 155.63; 151.55; 149.29; 146.14; 127.85; 127.42; 127.00; 126.48; 126.44; 125.96; 121.89; 77.97

MS (EI 70eV): M^+ +1 268; 190

実施例94

(m-クロロフェニル)-(フェニル)-(ピリド-4-イル)メタノール



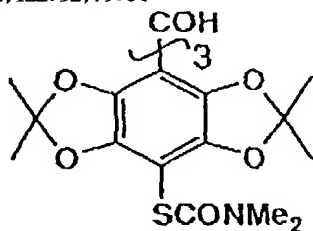
m-クロロブロモベンゼン(2.60g、13.60ミリモル)を、アルゴン下でTHF(50ml、ベンゾフェノンケチルナトリウム)に溶解した。溶液を-78℃に冷却し、s-ブチルリチウム(9.7ml、シクロヘキサン/イソペンタン中13.60ミリモル)を10分間かけて加えた。得られた混合物を-78℃で1時間攪拌した。THF(10ml)に溶解したベンゾイルピリジン(2.50g、13.6ミリモル)を5分

間かけて加え、得られた混合物を室温で60時間攪拌した。得られた黄色溶液を NaH_2PO_4 緩衝液(1.25M、40ml)で加水分解した。有機相を分離し、さらに NaH_2PO_4 緩衝液(30ml、1.25M)で洗浄し、乾燥し(Na_2SO_4)、蒸発した。固体を CH_3CN (100ml)とともに3時間攪拌した。固体をろ過し、乾燥し、TLCおよびMSで純粋であることを確認した。

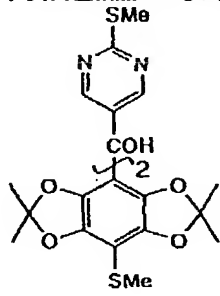
1 2 3

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 300MHz) δ : 8.52–8.50 (q, CHピリジン, 2H); 7.35–7.09 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO-d_6 , 75MHz) δ : 155.20; 149.37; 148.88; 145.68; 132.76; 129.77; 127.99; 127.58; 127.37; 127.24; 127.16; 126.52; 122.52; 79.64



NaI (1.135g, 8.00ミリモル)と Me_3SiCl (1ml, 8.0ミリモル)とを、 CH_3CN (70ml)中で0℃で撹拌した。 CH_3CN (10ml)に溶解したトリス(8-ジメチルアミノカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール (1.00g, 0.9979ミリモル、実施例43、 CH_3CN 10mlに溶解)を加え、得られた溶液を30分間撹拌すると、少量の試料の $^1\text{H-NMR}$ 分析は転化が終了していることを示した。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30ml, 飽和)を加え、2相系を30分間撹拌し、さらに $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30ml, 飽和)を加え、撹拌をさらに5分間続けた。相を分離し、有機相を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、ろ液をジエチルエーテル (30ml)で洗浄し、溶液を蒸発させると、黄褐色結晶1.16gが得られ ※



ビス(8-メチルメルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-モノ(2-メチルメルカプト-ピリミジン-5-イル)メタノール (0.075g, 0.109ミリモル、実施例60)を、THF (75ml、ベンゾフェノンケルナトリウム)に溶解した。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.475ml, 1.853ミリモル、ジエチルエーテル中48%)を加えた。色は黄色から緑色に変化した。この溶液を15分間撹拌し、 SnCl_2 (0.103g, 0.545ミリモル)を加えた。30分後、Zn (0.178g, 2.725ミリモル)を加えると、色が速やかに黄色/褐色/帯灰色に変化した。最初にZnを添加してから1時間後に、さらにZn (0.230g, 3.51ミリモル)を加えた。Znが沈降した後、試料を気密シリンジで採取し、オーバーハウザー試験をこの溶液上について行った。測定された増加は、5Wのマイクロ波出力で100であった。 ★50

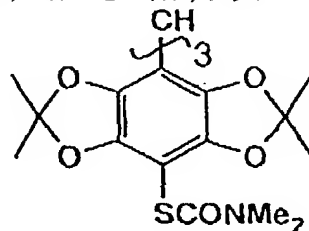
1 2 4

* MS (EI 70eV) : M^+ +1 296; 298; 218; 220

実施例95

トリス(8-ジメチルアミノカルボニルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタン

* 3) ジオキソール-4-イル)メタン



※た。この結晶を CH_2Cl_2 に溶解し、溶液を NaHCO_3 (30ml, 飽和)および H_2O (30ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させると、純粋な表題の化合物0.92gが得られた。

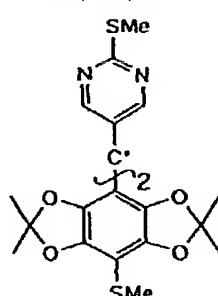
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 5.38 (s, 1H); 3.04 (s, 9H); 2.94 (s, 9H); 1.51 (s, 36H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 163.22; 142.11; 139.50; 117.93; 108.75; 90.79; 36.91; 30.96; 25.30

20 MS (サーモスプレー) : M^+ +18 1003

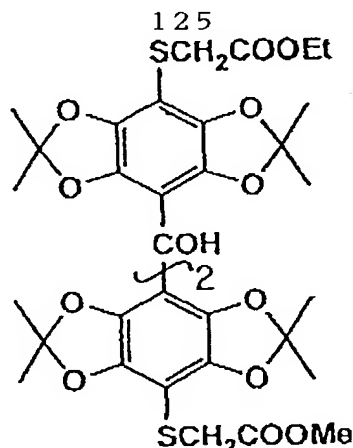
実施例96

ビス(8-メチルメルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-モノ(2-メチルメルカプト-ピリミジン-5-イル)メチル

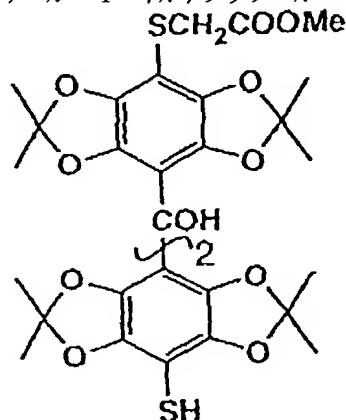


★実施例97

ビス(8-メトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)-モノ(8-エトキシカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール



126
*6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール



10

表題の化合物は、実施例12に記載した反応から副生物としてHPLCで単離された。

¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz) δ: 169.50; 168.99; 141.33; 41.28; 138.64; 138.62; 117.77; 117.75; 112.53; 112.33; 96.66; 96.46; 72.48; 52.30; 35.45; 35.40; 25.42

実施例98

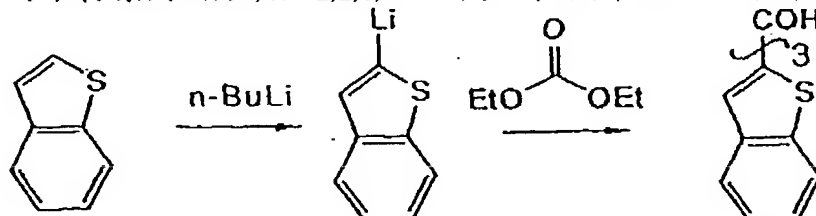
ビス (8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -モノ (8-メトキシカルボニルメチル-2,2,6,6-
20

表題の化合物は、実施例12に記載した反応から副生物としてHPLCで単離された。

¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz) δ: 169.52; 141.25; 140.13; 38.79; 138.68; 117.66; 116.95; 112.73; 111.90; 96.46; 96.34; 72.53; 35.36; 25.39; 25.34

実施例99

トリス (ベンゾチエン-2-イル) メタノール



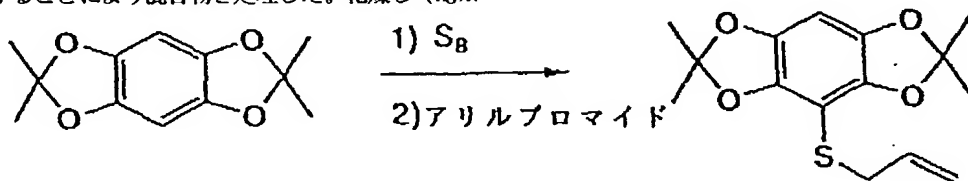
ベンゾチオフェン (5.42g, 0.0382ミリモル) をジエチルエーテル (100ml) に溶解した。n-ブチルリチウム (20.0ml, 2M) をアルゴン雰囲気下で-15℃で加えた。得られた混合物を室温に達するまで放置し、ジエチルカーボネート (1.54ml) を加え、TLCにより反応が終了していることが示された。Na₂HPO₄ 緩衝液 (100ml、飽和) を加え、相を分離し、さらに緩衝液および水で有機相を洗浄することにより混合物を処理した。乾燥し (Mg※

30※SO₄)、蒸発し、クロマトグラフィーで分離すると、表題の化合物1.40g (25.7%) が得られた。

¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz) δ: 150.12; 140.08; 139.03; 24.48; 124.08; 123.44; 122.37; 50.80

実施例100

4-アリルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール



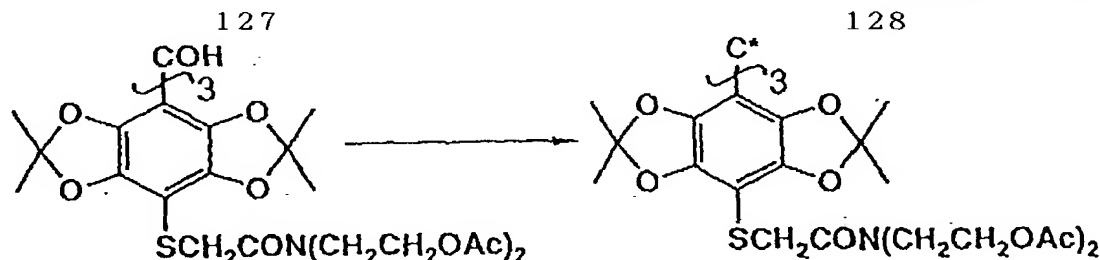
表題の生成物は、2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール (4.5g, 0.02ミリモル、実施例5) と、n-ブチルリチウム (9.0ml, 2.5M) と、S₈ (0.70g) と、アリルブロマイド (2.42g, 1.73ml) とからTHF中で合成された。黄褐色の油状物の収量: 4.9g (83%)。

¹³C-NMR (CDCl₃, 75MHz) δ: 141.82; 139.90; 133.76; 1★50

★18.25; 117.38; 98.31; 92.72; 36.66; 25.56

実施例101

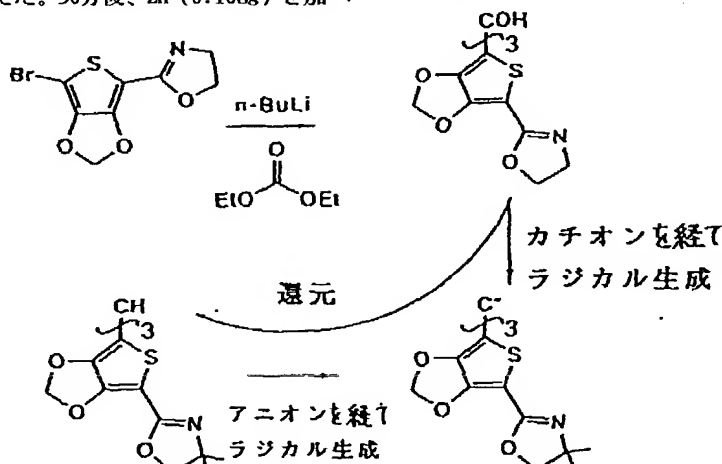
トリス (8-ジ (メチルカルボニルオキシエチル) アミノカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メチル



トリス(8-ジ(メチルカルボニルオキシエチル)アミノカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(0.098g、0.066ミリモル、実施例38)を、THF(30ml、 Al_2O_3)に溶解した。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (3.00ml、11.77ミリモル、ジエチルエーテル中48%)を加えた。この溶液を30分間攪拌し、 SnCl_2 (0.159g、1.122ミリモル)を加えた。30分後、Zn(0.108g)を加 *

*えると、色はすぐに青色から褐色に変化した。Znが沈降した後、試料を気密シリンジを用いて採取し、オーバーハウザー試験をこの溶液について行った。測定された増加は、4mWのマイクロ波出力で28および0.77Wで69であった。

ESR(200G、THF溶液):1本線、線幅 187mG
実施例103

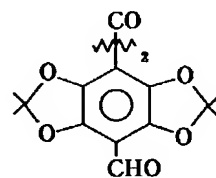


実施例81のプロモオキサゾリジンチオフェンを、THF中でn-ブチルリチウム1当量を用いて-75℃で30分間処理して、対応するトリチルに三量体化する。ジエチルカーボネート0.3当量をこの温度で加え、溶液が室温に達するまで数時間放置する。冷 NH_4Cl または Na_2HP_4 の緩衝液に溶液を注ぎ、次いでジエチルエーテルまたは CH_2Cl_2 で抽出することにより、反応混合物を仕上げ処理する。有機相を水洗し、乾燥し(Na_2SO_4)、蒸発させると、粗製カルビノールが得られる。純粋な化合物は、 SiO_2 または RP_8 ゲルのクロマトグラフィーで処理することにより得られる。この生成物は、 $^1\text{H-NMR}$ および $^{13}\text{C-NMR}$ ならびに他の分光法によって特性決定される。メタノール化合物は、直接ラジカルに変えられるか、あるいは最初にメタン化合物に変えられる。

実施例104

ビス(8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)ケトン

※



2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール(8.88g、0.040モル、実施例5)を、THF(250ml)に溶解し、 N_2 雰囲気下で-20℃に冷却した。n-ブチルリチウム(19.2ml、トルエン中2.5M)を加え、温度を10分かけて+10℃に上昇させた。次いで混合物を-20℃に冷却し、DMF(2.92g、0.040モル)を加え、温度が室温に達するまで2時間放置した。混合物を再び-20℃に冷却し、さらにn-ブチルリチウム(19.2ml、トルエン中2.5M)を加えた。温度が室温に達するまで1時間放置した。再び-20℃に冷却した後、ジメチルカーボネート(1.19ml、0.0132モル)を加え、温度が室温に達するまで一晩放置した。水(300ml)と酢酸(2ml)を加え、溶液をエーテル(3×150ml)で

※

50

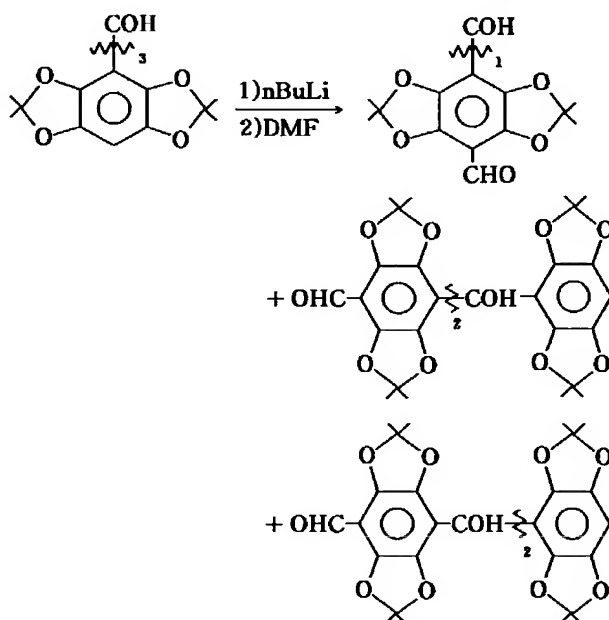
129

抽出した。有機抽出物を合併し、乾燥し (Na_2SO_4 および K_2CO_3)、溶剤を蒸発させると、暗色の半結晶性残留物が残った。この残留物を EtOAc :ヘプタン 4:1から2回結晶化すると、表題の化合物が濃赤色の結晶性生成物として得られた。収量:3.0g (43%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 10.11 (s, CHO, 2H); 1.68 (s, CH_3 , 24H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 185.25; 183.05; 141.08; 139.72; 121.48; 112.12; 108.09; 25.72

IR (KBr): 1700 (vs, CHO中のC=); 1670 (s, C=O) 10
実施例105



トリス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (10.0g, 0.0145モル、実施例44) を、乾燥ジエチルエーテル (300ml) 中に懸濁した。n-ブチルリチウム (29ml, 0.0725モル、ヘキサン中2.5M) を窒素下に加え、溶液を徐々に還流温度に加熱した (約20分)。さらにn-ブチルリチウム (9.8ml, ヘキサン中2.5M) を加え、加熱を止めた。油浴を取り去った5分後、DMF (130ml, 0.169モル) を注意深く加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。水 (300ml) とAcOH (5ml) とを溶液に加えた。この時点で溶液中に橙色が現われた。この混合物をジエチルエーテル (2×300ml) で抽出した。合併した有機相を水 (3×100ml) で洗浄し、乾燥し (Na_2SO_4 および K_2CO_3)、木炭で処理し、 SiO_2 (3cm、内径5cm) を通してろ過し、蒸発させた。褐色残留物を真空乾燥すると、11.1gの生成物が残った。この物質を、溶離剤として CH_2Cl_2 : EtOAc 45:5を用いて、数回の SiO_2 カラムクロマトグラフィーで処理した。

トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベン

130

* トリス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノールおよびビス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -モノ (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノールおよびモノ (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -ビス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール

※ゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノールの収量:1.8g (16.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 10.08 (s, CHO, 3H); 4.32 (s, OH, 1H); 1.55 (s, CH_3 , 36H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 185.41; 140.82; 139.25; 119.58; 116.58; 105.76; 72.71; 25.62

MS (サーモスプレー): M^+ + 23 (Na) 799

ビス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -モノ (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノールの収量:4.5g (42%)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 185.51; 140.77; 140.31; 139.41; 138.62; 119.34; 117.53; 117.19; 110.80; 105.59; 92.31; 72.70; 25.60; 25.44

MS (サーモスプレー): M^+ + 23 (Na) 771

モノ (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) -ビス (2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:

131

4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノールの収量: 2.1g (20.1%)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 185.69; 140.73; 140.19; 139.57; 138.81; 119.12; 118.58; 116.95; 111.67; 105.43; 91.98; 72.71; 25.59; 25.43

*



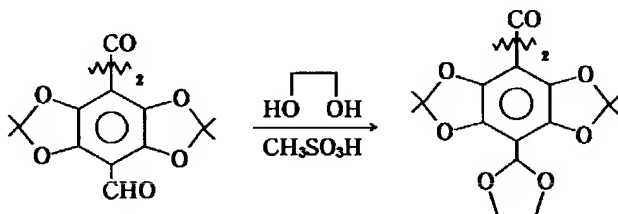
2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール (20.0g、90ミリモル、実施例5) を、THF (300ml) に溶解し、 -20°C に冷却した。n-ブチルリチウム (38.0ml、トルエン中2.5M、100ミリモル) を加え、温度が 0°C に上昇するまで放置した。混合物を再び -20°C に冷却し、DMF (6.9ml、90.0ミリモル) を加えた。反応混合物を、温度を室温に上昇させながら一晩撹拌した。水 (200ml) とAcOH (5ml) とを加えた。色は淡黄色から濃橙色に変わった。混合物をジエチルエーテル (3×300ml) で抽出し、合併した有機相を ※

※水 (2×100ml) で洗浄し、乾燥 (Na_2SO_4) し、蒸発させた。生成物を石油エーテルとともに2回磨砕し、乾燥すると、純粋な表題の化合物16.3g (72%) が得られた。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 185.51; 140.84; 140.81; 120.17; 106.38; 98.26; 25.67

実施例107

ビス (8-ホルミルエチレングリコールアセタール-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) ケトン



ビス (8-ホルミル-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) ケトン (2.0g、3.80ミリモル、実施例104)、エチレングリコール (50ml) およびメタンスルホン酸 (0.01ml) を混合し、週末にかけて室温で撹拌した。TLC分析 (SiO_2 , CH_2Cl_2 : Et_2O 4:1) は、反応が終了していることを示した。ピリジン (0.5ml) を加え、反応混合物をジエチルエーテル (200ml) と水 (250ml) との間に分配させた。水相をさらにエーテル (2×200ml) で抽出した。合併した有機相を水 (100ml) で洗浄し、乾燥し

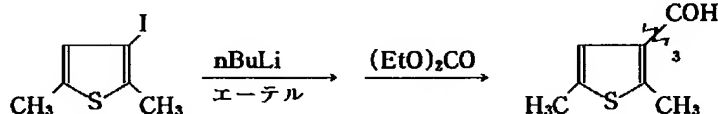
★ (Na_2SO_4)、 Al_2L_3 (2.5cm、内径2cm) を通してろ過した。溶剤を蒸発させると、黄色の結晶性生成物が残った。収量: 2.12g (90.9%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 6.06 (s, O-CH-O, 2H); 4.19-4.14 (m, CH_2 , 4H); 4.02-3.97 (m, CH_2 , 4H); 1.61 (s, CH_3 , 24H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 184.06; 139.68; 138.93; 119.37; 109.27; 108.82; 97.94; 65.73; 25.66

実施例108

★40 トリス (2,5-ジメチルチエン-3-イル) メタノール



2,5-ジメチル-3-ヨードチオフェン (S.Gronowitz and R.Beselin, Arkiv for Kemi 21:349-355 (1963) 参照) (0.05モル) を、ジエチルエーテル (150ml、乾燥) に溶解し、n-ブチルリチウム (25.0ml、2.06

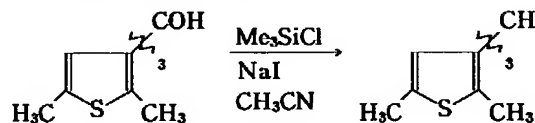
☆M) を N_2 下に -78°C で加え、30分間撹拌した。ジエチルエーテル (3ml、乾燥) 中のジエチルカーボネート (2.0ml、0.0166モル) を加え、混合物を30分間撹拌した。冷却浴を取り去り、温度が $+10^\circ\text{C}$ に達するまで放置した。

☆50

133

この温度で混合物を氷水に注いだ。有機相を分離し、水(2×50ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、蒸発させた。得られた油状物を石油エーテルに溶解した。冷却した後、生成物をろ過し、少量の石油エーテルで洗浄した。収率:41.6%、融点:110~111°C。

¹H-NMR (C₆D₆, 300MHz) δ: 6.46 (H₄, 3H); 2.19 (s, C*)

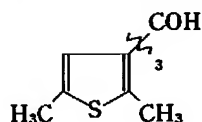


トリス(2,5-ジメチルチエン-3-イル)メタノール(実施例108)を、いくつかの前記実施例、例えば実施例17、61、62および95に記載したようにして、Me₃SiClおよびCH₃CNとNaIを用いて、トリス(2,5-ジメチルチエン-3-イル)メタンに変えた。収率:67.8%、融点:143~144°C。

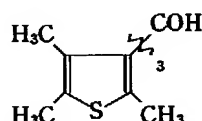
¹H-NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 6.28 (s, 3H); 5.07 (s, メタンCH, 1H); 2.34 (s, CH₃, 9H); 2.18 (s, CH₃, 9H)

実施例110

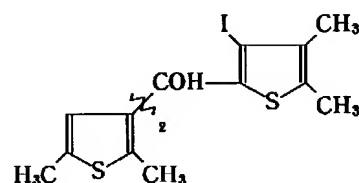
トリス(2,5-ジメチルチエン-3-イル)メタノール



トリス(2,4,5-ジメチルチエン-3-イル)メタノール



ビス(2,5-ジメチルチエン-3-イル)-モノ(2,3-ジメチル-4-ヨードチエン-5-イル)メタノール



ビス(2,5-ジメチルチエン-3-イル)-モノ(2,5-ジメチル-7-ブチルチエン-3-イル)メタノール

*H₃, 9H); 2.03 (s, CH₃, 9H); 1.70 (COH, 1H)

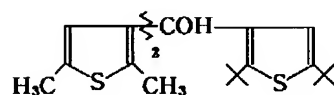
MS (EI 70eV): M⁺-1 361

MS (サーモスプレー): M⁺-17 345

実施例109

トリス(2,5-ジメチルチエン-3-イル)メタン

※



表題のカルビノール類は、同様の一般的操作法にしたがって製造された。即ち、ジエチルエーテル(150ml、乾燥)中の対応するモノまたはジヨウ素化チオフェン(0.05モル)の攪拌溶液に、N₂下に-70°Cでn-ブチリチウム(25.0ml、2.06M)を加えた。溶液をこの温度で30分間攪拌した。ジエチルエーテル(150ml)に溶解した適切なケトン(A. Wiersma and S. Gronowitz, Acta. Chem. Scand. 24:2593-2611 (1970)、およびYa. L. Goldfarb and P. A. Konstantinov, Bull. Acad. Sci. USSR, Engl. transl., 108, 1959参照)(0.05ml)を加え、得られた溶液をこの温度で30分間攪拌した。冷却浴を取り去ると、反応混合物が+10°Cに達しており、この混合物を氷水に注いだ。実施例108に記載したようにして仕上げ処理した。

トリス(2,5-ジメチルチエン-3-イル)メタノール

MS (サーモスプレー): M⁺-17 345

トリス(2,4,5-トリメチルチエン-3-イル)メタノール

収率:3.5%

MS (サーモスプレー): M⁺-17 723

ビス(2,5-ジメチルチエン-3-イル)-モノ(2,3-ジメチル-4-ヨードチエン-5-イル)メタノール

収率:13.3%

MS (サーモスプレー): M⁺-17 471

ビス(2,5-メチルチエン-3-イル)-モノ(2,5-ジメチル-7-ブチルチエン-3-イル)メタノール

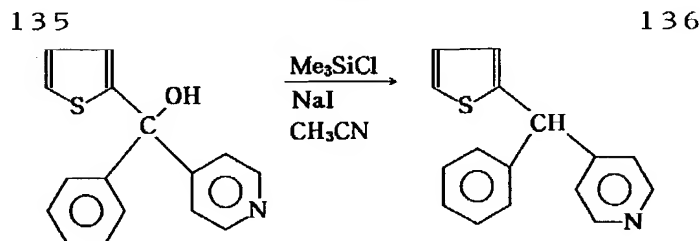
収率:5.6%

MS (サーモスプレー): M⁺+17 429

実施例111

(フェニル)-(ピリド-4-イル)-(チエン-2-イル)メタン

50



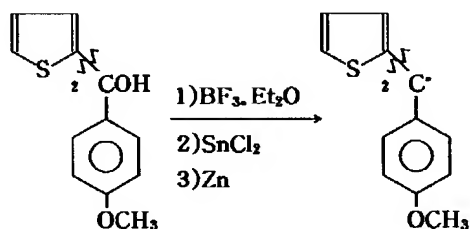
NaI (2.27g, 16.0ミリモル)と Me_3SiCl (2.02, 16.0ミリモル)とを、 CH_3CN (70ml)中で0℃で撹拌した。(フェニル)ーピリド-4-イルー(チエン-2-イル)メタノール (0.534g, 2.00ミリモル、実施例93)を0℃で加え、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (飽和、20ml)を加え、この2相系を5分間撹拌した。相を分離し、有機相を乾燥し(MgSO_4)、ろ過し、蒸発させた。得られた結晶を CH_2Cl_2 (30ml)に溶解し、溶液を NaHCO_3 (30ml、飽和)および水 (30ml)で洗浄し、乾燥し(MgSO_4)、蒸発させると、0.41gが得られた。これをジイソプロピルエーテル中で再結晶すると、純粋な表題の化合物0.22g (43.8%)が得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 8.53 (m, 2H); 7.37-7.11 (m, 8H); 6.96 (q, 1H); 6.71 (dt, 1H); 5.64 (broad s, 1H)

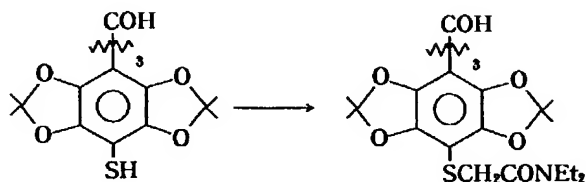
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 152.33; 149.91; 145.53; 141.98; 128.72; 128.63; 127.23; 126.73; 126.71; 125.04; 123.89; 51.37

実施例112

ビス(チエン-2-イル)ーモノ(4-メトキシフェニル)メチル



*



トリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール (1.00g, 1.269ミリモル、実施例31)を、 CH_3CN (5ml)、 K_2CO_3 (5.0g)および $\text{BrCH}_2\text{CONEt}_2$ 50

* 実施例115のカルビノール (0.140g, 0.463ミリモル)を、乾燥THF (30ml、 Al_2O_3 、ろ過、 Ar (g)飽和)に溶解し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.12g, 7.87ミリモル)を加え、撹拌を30分間続け、 SnCl_2 (0.437g, 2.31ミリモル)を加えた。さらに30分間撹拌した後、Zn粉末 (0.756g, 11.6ミリモル)を加え、撹拌を続けた。Zn添加の30分後、Znが沈降してから試料を気密シリンジで採取し、オーバーハウザー測定を行なうと、あるラジカルの生成が起こっていることが認められた。

実施例113

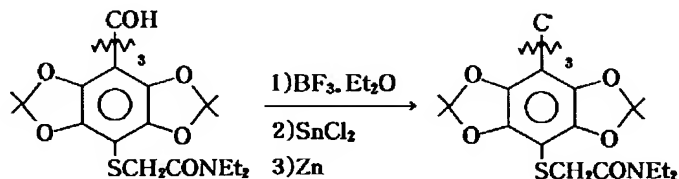
トリス(8-ジエチルアミノカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d:4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール

※ t_2 (0.776g, 4.0ミリモル) (CH_2Cl_2 中で BrCH_2COBr と NEt_2 から製造)からなる溶液に、アルゴン下に-5℃で加えた。冷却浴を取り去り、温度を+23℃に上昇させた。冷却浴を取り去った20分後の少量の試料を $^1\text{H-NMR}$

137

で調べると、完全な変化が起きていることが示された。ジエチルエーテル (50ml) を加え、溶液をろ過した。溶剤を蒸発し、残った油状物質 1.28g をジイソプロピルエーテル (30ml、40℃) 中で加熱した。この物質は溶解しなかったが、この過程において結晶形に変わった。ろ過して乾燥すると、表題の化合物 0.96g (67.0%) が得られた。

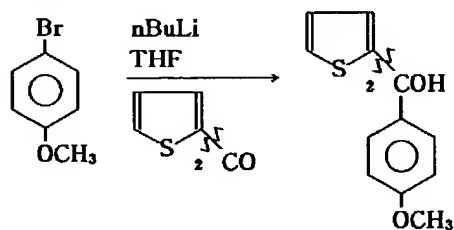
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 4.16 (s, COH, 1H); 3.36 (q, NCH_2 , 6H); 3.32 (q, NCH_2CH_3 , 6H); 1.50 (s, CH_3 , 36)



トリス (8-ジエチルアミノカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール (0.100 g, 0.0886ミリモル) を、乾燥 (Al_2O_3 ろ過, Ar (g) 飽和) THF (30ml) に溶解し、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.214g, 1.51ミリモル) を加えると、色は直ちに黄色から青色に変わり、次いで攪拌を30分間続けた。 SnCl_2 (0.084g, 0.443ミリモル) を加え、攪拌を1時間続けた。 Zn 粉末 (0.145g, 2.22ミリモル) を加え、1時間後、さらに Zn 粉末 (0.124g, 1.89ミリモル) を加えた。 Zn が沈降した後、反応混合物からの粗製試料について1時間後に実験すると、4mWのマイクロ波出力において、108倍のオーバーハウザー増加が示された。

実施例115

ビス (チエン-2-イル) -モノ (4-メトキシフェニル) メタノール



p-ブロモメトキシベンゼン (0.96g, 5.2ミリモル) を、THF (50ml) に溶解し、n-ブチルリチウム (2.08ml, 1、トルエン中2.5M) を-70℃で加え、10分間この温度 ※

138

* II); 1.18 (t, CH_3 , 9H); 1.08 (t, CH_3 , 9H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 166.92; 141.20; 138.63; 17.57; 112.21; 97.18; 75.52; 42.44; 40.13; 35.97; 25.48; 4.30; 12.83

実施例114

トリス (8-ジエチルアミノカルボニルメチルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メチル

※で攪拌し、THF (5ml) に溶解したチエンルケトン (1.0 g, 5.2ミリモル) (JACS 74:1733-36 (1952)、JCS 19 56,698-705およびReceuil 68:24 (1949) 参照) を加えた。温度を一晩かけて徐々に室温に上昇させた。混合物を水 (50ml) で加水分解した。エーテル (150ml) を加え、相を分離し、水相をさらにエーテル (100ml) で抽出し、合併した有機相を水 (70ml) で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、溶剤を蒸発させると、黒色の半結晶性残留物が残った。この黒色残留物を熱ヘプタン/ EtOAc (3:1) に溶解し、溶離剤としてヘプタン: EtOAc 3:1を用いてアルミナカラムクロマトグラフィーで処理した。この生成物は、0.72g (46.0%) の収量で単離された。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7.38 (d, 芳香族性H, m=0 CH_3 , 2H, J 9Hz)

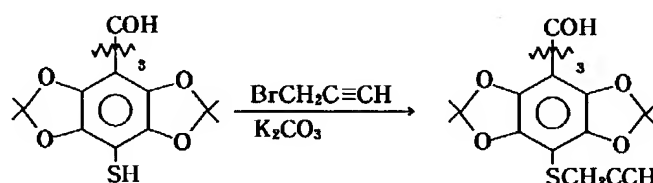
7.29 (q, チオフェンH, α -s, 2H, J 5.1Hz, J 1.2Hz); 6.95 (q, チオフェンH, β -s, 2H, J 5.1Hz, J 3.6Hz); 6.86 (d, 芳香族性H, o- OCH_3 , 2H, J 9Hz); 6.85 (s, チオフェンH, γ -s, 2H, J 3.6Hz, J 1.2Hz); 3.81 (s, OCH_3 , 3H); 3.04 (s, OH, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75MHz) δ : 159.04; 152.05; 138.36; 126.38; 126.37; 125.60; 113.12; 77.65; 55.18

MS (EI 70eV) : m^+ 302 (10%); m^+ -16 286 (100%); m^+ -17 285 (90%)

実施例116

トリス (8-アロパルギルチオ-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ [1,2-d:4,5-d'] ビス (1,3) ジオキソール-4-イル) メタノール



トリス(8-メルカプト-2,2,6,6-テトラメチルベンゾ[1,2-d;4,5-d']ビス(1,3)ジオキソール-4-イル)メタノール(0.400g、0.50761ミリモル、実施例31)を、CH₃CN(50ml)、K₂CO₃(5.0g)およびBrCH₂CCH(2.389g、2.284ミリモル)からなる溶液に、アルゴン下に-5℃で加えた。冷却浴を取り去り、温度を+23℃に上昇させた。取り去った20分後、少量の試料を¹H-NMRで調べると、転化が終了していることが示された。ジエチルエーテル(50ml)を加え、溶液をろ過した。溶剤を蒸発させると、残留油状物は0.401g(87%)であった。

¹H-NMR(CDCl₃, 300MHz) δ: 4.15(s, 1H, OH); 3.51(d, 6H, CH₂); 2.97(t, 3H, CCH); 1.47(s, CH₃, 36H)

¹³C-NMR(CDCl₃, 75MHz) δ: 141.35; 138.38; 117.49; 12.38; 96.31; 79.73; 72.32; 70.80; 25.26; 21.55

この生成物は、アルキン水素をリチウム化し、次いで二酸化炭素あるいはR^{*}Lv(ここでR^{*}は導入すべき基(例えば、アルキル基)であり、Lvは脱離基である)と反応させることによって置換することができる。

実施例117

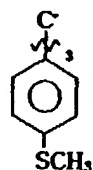
下記の既知フリーラジカルについて、オーバーハウザー増加を試験した。

ラジカル	出力	オーバーハウザー増加
------	----	------------



37mW	2
5V	70

(Bert et al, JACS 54: 3250(1932);
Dunnebacke et al, Chem. Ber. [1989] 122 533;
Judeikis et al, JACS [1961] 84, 1132;
Sinclair et al, JACS [1968] 90, 5074参照)

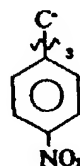


37mW	6.5
5V	107

(上記のDunnebacke et al参照)

*	ラジカル	出力	オーバーハウザー増加
---	------	----	------------

10



5W	7
----	---

(ESR線幅250mG)

(Anderson et al, Acta. Chem. Scand. (1962), 16, 1817-1818;

Falle et al, Canad. J. Chem. (1986), 44 1387;

Ziegler et al, Annalen(1927), 458, 248;

Allan et al, J. C. S. (1986), 440; および

Anderson et al, Acta. Chem. Scand. (1962), 16, 1817参照)

20



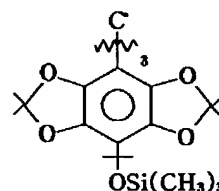
5W	3
----	---

30

(ESR線幅600mG an 1200mG)

(Comberg, JACS [1900], 22, 757参照)

実施例118

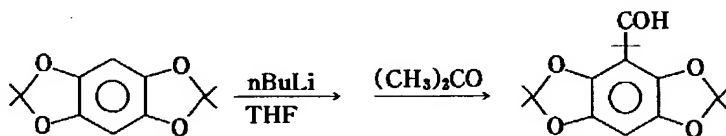


40

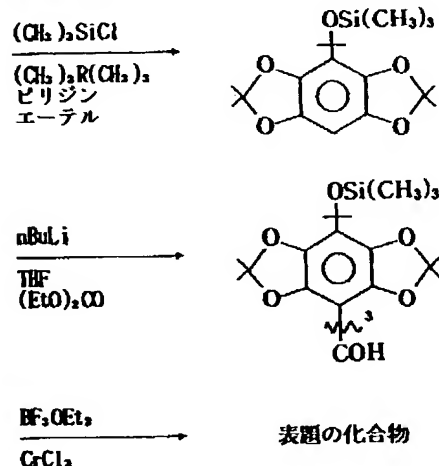
表題の化合物は、下記の反応スキームにしたがって製造された。

141

142



(実施例5)



表題の化合物は、3.5Wで52および22mWのオーバーハウザー増加を示した。ESRスペクトルは、65mGの線幅を示した。

調製物例I

静脈内オーバーハウザー増加剤

オーバーハウザーMRI増加溶液は、以下のようにして調製される。

凍結乾燥したラジカル（例えば実施例11）を、等張性を確保するための塩化ナトリウムを含む無酸素水に溶解する。溶液のpHをトリス緩衝液で7.4に調整する。金属で触媒される酸化を防止するために、CaNaEDTAを加える。アスコルビン酸を酸化防止剤として加える。

下記の成分を含有する注射可能な溶液が調製される。

ラジカル	70ミリモル
塩化ナトリウム	適量
トリス緩衝液	適量
CaNaEDTA	0.1ミリモル
アスコルビン酸	0.01ミリモル
精製水を加えて	全量500mlにする

調製物例II

静脈内オーバーハウザー増加剤

オーバーハウザーMRI増加溶液は、以下のようにして調製される。

ラジカル（例えば実施例11）を、等張性を確保するためにNaCl、KCl、CaCl₂およびMgSO₄を生理的カチオン比で含む水に溶解する。溶液のpHをHCl、NaOHまたはトリス緩衝液で7.4に調整する。

少量の塩化鉄（III）を加えてラジカルの還元を防止 * 50

*する。

下記の成分を含有する注射可能な溶液が調製される。

ラジカル	50ミリモル
塩化ナトリウム	適量
KCl、CaCl ₂ 、MgSO ₄	適量
トリス緩衝液	適量
FeCl ₃	0.01ミリモル
精製水を加えて	全量500mlにする

調製物例III

腹部検査用の経口オーバーハウザーMRI増加剤

経口オーバーハウザーMRI検査用の懸濁液は、以下のようにして調製される。

ラジカル（例えば実施例11）を、金属で触媒される酸化を防止するためのCaNaEDTAを含む、激しく攪拌したヒドロキシエチルセルロースの水溶液（前もって2.5時間攪拌）に加える。アスパルテームおよびエタノール中のアニスエッセンスと、パラヒドロキシ安息香酸メチルおよびプロピルとの溶液を、徐々に加える。この懸濁液を700mlのボトルに充填する。この懸濁液は、5ミリモルのラジカルを含む。

ラジカル	5ミリモル
ヒドロキシエチルセルロース	7.9g
パラヒドロキシ安息香酸メチル	0.7g
パラヒドロキシ安息香酸プロピル	0.14g
エタノール	10g
アスパルテーム	0.2g
アニスエッセンス	0.2g
CaNaEDTA	0.1ミリモル
水を加えて	全量700mlにする

調製物例IV

経口用オーバーハウザーMRI増加剤を含むカプセルの調製

ラジカル（例えば実施例11）	300mg
粉末状とうもろこし澱粉	適量
これらの粉末を混合し、カプセルに充填する。（カプセルサイズ 0）	

調製物例V

静脈内投与用のリボソームオーバーハウザーMRI増加剤

ラジカル（例えば実施例11）を、欧州特許公開第160552号（Vestas）に記載された方法にしたがって小さい単層小のうちに包封する。

精製したこのリボソーム分散液を、50mlのバイアルに充填し、凍結乾燥する。各バイアルは1ミリモルのラジ

143

カルを含む。この製品は、投与する前に生理食塩水30mlに懸濁させる。

調製物例VI

低濃度の静脈内オーバーハウザー増加媒体

調製物例IおよびIIの増加媒体1容量部を、注射用水99容量部で希釈して、高感度SQUID磁力計で用いるのに適する、より希薄なコントラスト媒体を調製する。

さらに低濃度（例えば、 10^{-10} ～ 10^{-6} M 程度）の媒体は、さらに希釈することにより調製できる。

調製物例VII

静脈内オーバーハウザーMRI増加剤

オーバーハウザー増加溶液は、以下のようにして調製される。

ラジカル（例えば実施例11）を、溶液の等張性を確保するためにNaCl、KCl、CaCl₂およびMgSO₄を、生理的割合で含む水に溶解する。溶液のpHをHCl、NaOHまたはトリス緩衝液で7.4に調整する。

少量の塩化鉄（III）を加えてラジカルの還元を防止する。

下記の成分を含有する注射可能な溶液が調製される。

ラジカル 50ミリモル

144

塩化ナトリウム	適量
KCl、CaCl ₂ 、MgSO ₄	適量
トリス緩衝液	適量
FeCl ₃	0.01ミリモル
精製水を加えて	全量170mlにする

調製物例VIII

静脈内オーバーハウザーMRI増加剤

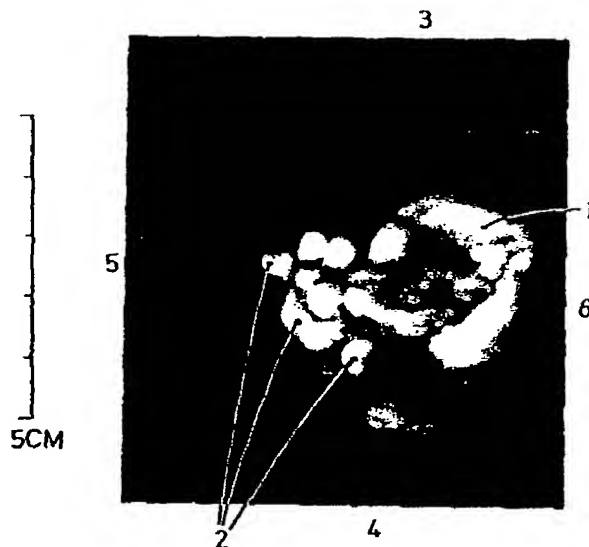
オーバーハウザー増加溶液は、以下のようにして調製される。

- 10 凍結乾燥したラジカル（例えば実施例11）を無酸素水に溶解する。溶液のpHをトリス緩衝液で7.4に調整する。金属で触媒される酸化を防止するために、CaNaEDTAを加える。アスコルビン酸を酸化防止剤として加える。

下記の成分を含有する注射可能な溶液が調製される。

ラジカル	70ミリモル
塩化ナトリウム	適量
トリス緩衝液	適量
CaNaEDTA	0.1ミリモル
アスコルビン酸	0.01ミリモル
精製水を加えて	全量50mlにする

【第1図】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

// C 0 7 C 1/20

C 0 7 C 1/20

15/16

15/16

C 0 7 D 213/06

C 0 7 D 213/06

213/30

213/30

333/08

333/08

333/38

409/06

G01R 33/28

C07M 3:00

333/38

409/06

G01N 24/02

B

- (72)発明者 アンデルソン, スウェン
スウェーデン ロマ エス-234 00
ブラックリントスガータン 4
- (72)発明者 アルメン, トルスステン
スウェーデン マルメ エス-217 74
イングリングスガータン 7 ベー
- (72)発明者 アーバイ アルネ
ノルウェー オスロ 11 エヌ-1152
ラダーファイエン 18
- (72)発明者 ヴィストラント, ラルスゲラン
スウェーデン ルント エス-223 60
エー, フェラーツヴェーゲン 27
- (72)発明者 ヴィクストレム, ハーケン
スウェーデン ヘルフィケン エス-
236 35 エヌ, マリアヴェーゲン 25
アー
- (72)発明者 ゴルマン, クラエス
デンマーク ルンクステット キスト
デー カー-2960 ルンクストエッジ
85
- (72)発明者 セルフィン, ロルフ
スウェーデン マルメ エス-212 14
ツェニトガータン 16
- (72)発明者 マイケルセン, ベーター
スウェーデン アルレフ エス-232
39 エクナーエムスヴェーゲン 8 ツ
エー

- (56)参考文献 特表 平4-503612 (JP, A)
特表 平3-506028 (JP, A)
Anal. Chem., Vol. 44,
No. 11, p. 1786-1794 (1972)
Tetrahedron Let
t., Vol. 28, No. 48, p. 6081
-6084 (1987)
Chem. Pharm. Bull.,
Vol. 39, No. 9, p. 3239-3243
(1982)
Chem. Pharm. Bull.,
Vol. 28, No. 7, p. 2216-2220
(1980)
Radiat. Phys. Che
m., Vol. No. 2, p. 117-179
(1990)
Magn. Reson. Chem.,
Vol. 24, p. 5-8 (1986)
J. Magn. Reson., Vo
l. 73, p. 213-224 (1987)
Coll. Czech. Chem. C
ommun., Vol. 46, p. 861-
872 (1981)
Bull. Chem. Soc. Jp
n., Vol. 50, No. 9, p. 2269
-2271 (1977)
J. Am. Chem. Soc, Vo
l. 89, No. 9, p. 2054-2058
(1967)
J. Am. Chem. Soc, Vo
l. 110, p. 1649-1650 (1988)
Rev. Chem. Interme
d., Vol. 10, p. 35-70 (1988)
Chemical Abstract
s Abstract No. 112:
242079 (1990)
Radiology, Vol. 147,
No. 3, p. 781-788 (1983)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 49/00

C07D 493/00 - 493/04

C07D 495/00 - 495/04

C07D 497/00 - 497/04

C07C 1/00 - 1/20

C07C 15/00 - 15/16

C07D 213/00 - 213/30

C07D 333/00 - 333/38

C07D 409/00 - 409/06

CA (STN)

REGISTRY (STN)